

明細書

新規縮合イミダゾール誘導体

技術分野

本発明は、医薬として有用な新規な環状イミダゾール誘導体に関する。より詳しくは、ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な環状イミダゾール誘導体に関する。更にジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な環状イミダゾール誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

背景技術

DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド(PP)およびニューロペプチドY(NPY)等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド(GIP)および成長ホルモン分泌促進因子(GRF)等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている(J. Langner and S. Ansorge編集 “Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease2”, Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 477)。

DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている(L. B. Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol. 318, p429-435, 1996)。このDPP-IVによるGLP-1の血中における代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度が上昇する(T. J. Kiefferら, Endocrinology, Vol. 136, p3585-3596, 1995)。

GLP-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答

性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされる2型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）に有効なDPP-IV阻害剤の開発が期待されている（R. A. Pedersonら, Diabetes Vol. 47, p1253-1258, 1998）。

種々のDPP-IV阻害剤が報告されており、例えば国際公開第02/02560号パンフレットでは、ピペラジン環等を有するキサランチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第02/068420号パンフレットおよび国際公開第03/004496号パンフレットでは、ピペリジン環等を有するキサランチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第03/024965号パンフレットでは、2-アミノシクロヘキシルアミノ基を含むキサランチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第02/024698号パンフレットでは、キサランチン誘導体がホスホジエステラーゼV阻害剤として有効であることが報告されている。

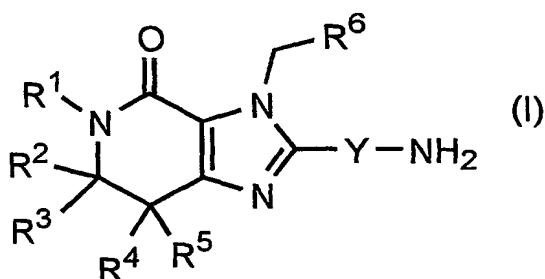
発明の開示

本発明の課題は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩（以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある）が優れたDPP-IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は：

[1] 式 (I) :



[式中、 R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

- 5 R^2 および R^3 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ (式中、 R^{18} は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、またはアルコキシ基を表し、 R^{19} は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルケニルオキシ基、2-インダニルオキシ基、5-インダニルオキシ基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。) で表され
- 10
- 15
- 20
- 25

る基を表すか、または R^2 および R^3 は、一緒になって環上にオキシ基を形成してもよい；

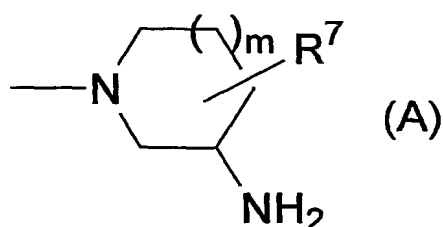
R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、またはアルコシカルボニルメチル基を表し；

5 R^3 および R^5 は、一緒になって環上に二重結合を形成してもよく；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を形成していてもよい；

10 R^6 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

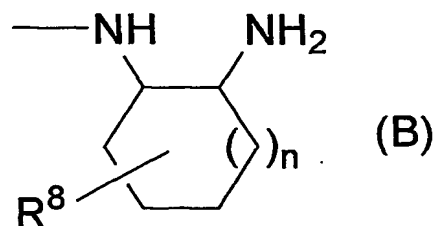
$-Y-NH_2$ は、下記式 (A) で表される基、または下記式 (B) で表される基を表す。



15

(式中、 m は0、1、または2を表し、 R^7 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、

20 または2つの R^7 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、



(式中、 n は0、1、または2を表し、 R^8 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^8 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- 10 [2] $-Y-NH_2$ が式 (A) で表される基であり、 m が1もしくは2であるか、または、 $-Y-NH_2$ が式 (B) で表される基であり、 n が1もしくは2である、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- 15 [3] R^2 および R^3 が一緒になって環上にオキシ基を形成する、[1] または[2] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- [4] R^3 および R^5 が一緒になって環上に二重結合を形成する、[1] または[2] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- 20 [5] R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5または6員の芳香族複素環を形成する、[1] または[2] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

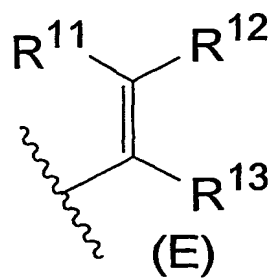
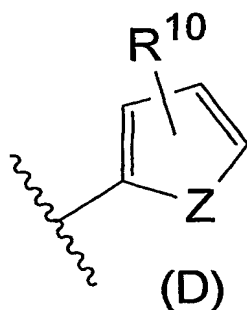
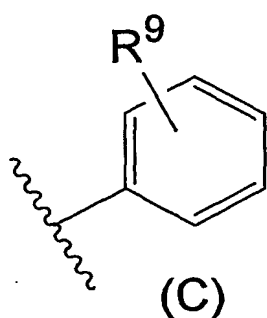
- 25 [6] R^2 が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいアラールキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、シンナミル
- 30

オキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、[1]記載と同義である。）で表される基である、[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[7] R^4 が水素原子、メチル、エチル、またはアルコキシカルボニルメチル基である、[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[8] R^2 が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、[1]記載と同義である。）で表される基であり； R^4 が水素原子、メチル、エチルまたはアルコキシカルボニルメチル基である、[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[9] R^6 が下記式 (C)、(D) または (E) のいずれかの基である、[1]～[8] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、



（式中、Zは、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{14})-$ を表し、

R^9 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル

基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または2つの R^9 が一緒になって $C_1 \sim$

5 $_3$ アルキレンジオキシ基を表し、

R^{10} は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

R^{11} はメチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

10 R^{12} は水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

R^{13} は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

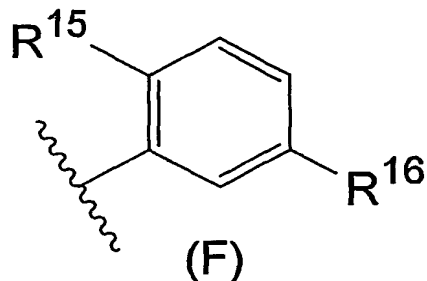
p は0、1または2を表し、

R^{14} は水素原子またはアルキル基を表す。)

[10] R^6 が式(C)もしくは式(E)である、[9]記載の化合物もしくは
15 そのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[11] R^6 が式(C)であり、 R^9 が、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim _3$ アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、ハロアルキルカルボニル基、またはシクロアルキルカルボニル基である、
20 [10]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[12] R^6 が下記式(F)である、[1]～[8]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、



(式中、 R^{15} は、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、 R^{16} は水素原子またはフッ素原子を表す。)

5 [13] R^1 が水素原子、または炭素原子数 1 から 3 の置換されてもよいアルキル基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる [1] ~ [12] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

10 [14] R^1 が式： $-R^a-R^b-R^c$ で表される基である、[1] ~ [12] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩（ここで、

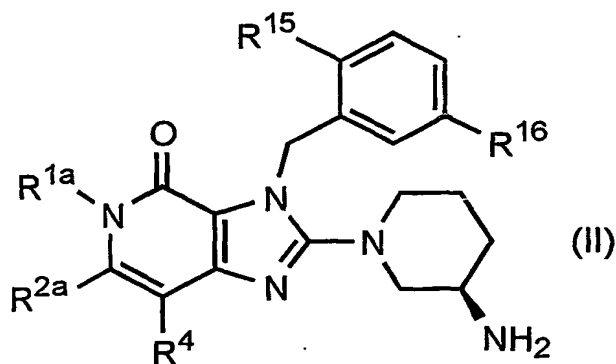
R^a はアルキレン鎖を、

R^b は単結合またはカルボニル基を、

15 R^c は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、または置換されてもよいヘテロアリールオキシ基を表す。)、

20 [15] R^1 が水素原子、メチル、またはエチルである、[1] ~ [12] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

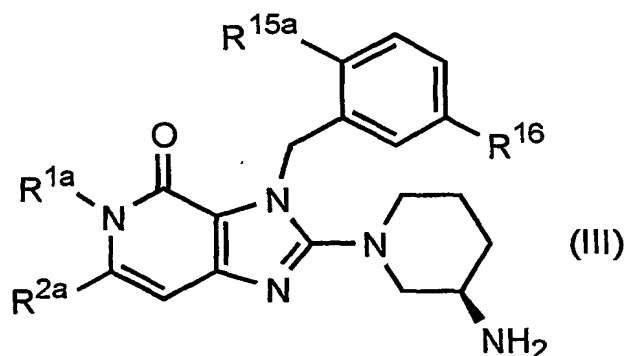
[16] 式 (II)



(式中、 R^4 は [1] 記載と同義であり、 R^{15} および R^{16} は、それぞれ [12] 記載と同義であり、 R^{1a} は、水素原子、メチル、または式： $-R^a-R^b-R$

c (式中、 R^a 、 R^b および R^c は、それぞれ [14] 記載と同義である。)を表し、 R^{2a} は、シアノ基、カルボキシ基、オキサゾリル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ (式中、 R^{18} および R^{19} は、[1] 記載と同義である。)で表される基を表す。)で表される、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[17] 式 (III)



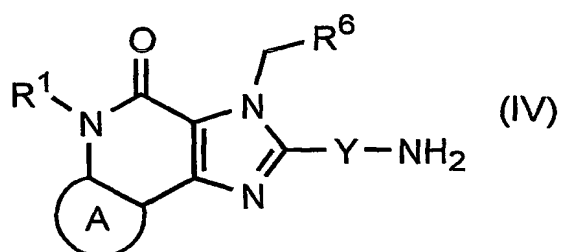
(式中、 R^{16} は [12] 記載と同義であり、 R^{1a} および R^{2a} は [16] 記載と同義であり、 R^{15a} は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシを表す。)で表される、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[18] R^{1a} が水素原子である、[17]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[19] R^{2a} がカルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ (式中、 R^{18} および R^{19} は、[1] 記載と同義である。)で表される基である、[17]もしくは[18]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

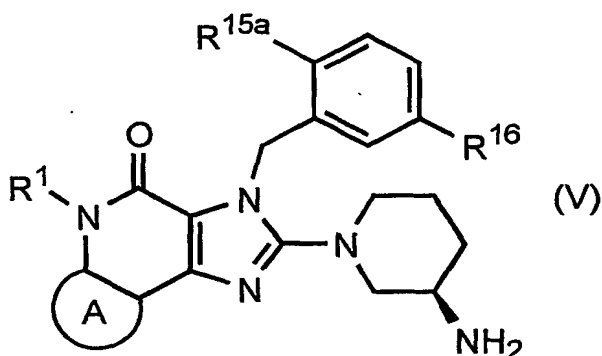
[20] 式 (IV)

10



(式中、 R^1 、 R^6 および Y は [1] 記載と同義であり、環 A は、置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を表す。) で表される、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[21] 式 (V)

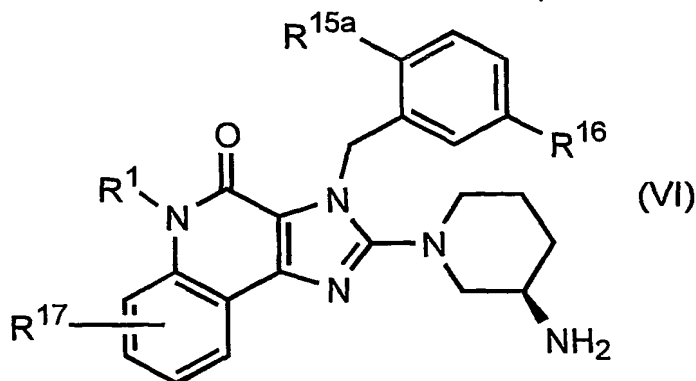


(式中、 R^1 は [1] 記載と同義であり、 R^{16} は [12] 記載と同義であり、 R^{15a} は [17] 記載と同義であり、 A は [20] 記載と同義である。) で表される、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[22] R^1 が水素原子またはメチルである、[21] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[23] 式 (VI)

11



(式中、 R^1 は [1] 記載と同義であり、 R^{16} は [12] 記載と同義であり、 R^{15a} は [17] 記載と同義であり、 R^{17} は、存在しないか、1 から 4 つ存在し、各々独立して、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアラールオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ (式中、 R^{18} および R^{19} は、[1] 記載と同義である。) で表される基を表す。) で表される、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[24] R^1 が水素原子、メチル、または式： $-Ra-Rb-Rc$ (式中、 Ra 、 Rb および Rc は、[14] 記載と同義である。) である、[23] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[25] R^1 がメチルである、[23] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[26] R^{17} が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、カルボキシ基、アセチル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ハロゲン原子または水酸基で置換されてもよいアルコキシアルキル基、置換されてもよいアルコキ

1 2

シカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、[1]記載と同義である。）で表される基である、[25]に記載の化合物もしくはそのプロ

5 ドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[27] R^{17} が、フッ素原子、シアノ基、カルボキシ基、ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシメチル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、[1]記載と同義である。）で表

10 される基である、[25]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[28] [1]～[27]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、

15

[29] [1]～[27]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤、

[30] ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、[1]～[27]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、

20

[31] 糖尿病治療剤の製造のための、[1]～[27]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、または、

[32] 治療を必要とする患者に、[1]～[27]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治療方法に関する。

25

本発明化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病治療薬として有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。

「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。好ましくは、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニル等が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3から6のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。

「アリール基」としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げら

れる。

「アラルキル基」としては、例えばアルキレン鎖にアリアル基が結合したもの等が挙げられる。具体的には、例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる。

- 5 「アルキレン鎖」としては、例えば、炭素数1から3個のアルキレン鎖等が挙げられ、具体的には、例えば、メチレン、エチレン、またはトリメチレン等が挙げられる。

- 10 「ヘテロアリアル基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし10員、単環または多環式の基等が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ジベンゾフラニル、
15 ベンズイミダゾリル、キノキサリル、シンノリル、キナゾリル、インダゾリル、ナフチリジル、キノリノリルまたはイソキノリノリル等が挙げられる。好ましくは、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含む5ないし6員の基等が挙げられ、具体的には、例えばピリジル、チエニルまたはフリルなどが挙げられる。

- 20 「ヘテロアリアルアルキル基」のヘテロアリアル部分としては、前記のヘテロアリアル基として例示したものが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」としては、例えば炭素数2から4のアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル等が挙げられる。

- 25 「シクロアルキルカルボニル基」としては、炭素数4から11のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられる。具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、アダマンチルカルボニルまたはノルボルニルカルボニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数4から7のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には例
30 えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボ

ニル、またはシクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アロイル基」としては、例えば、炭素数7から11のアロイル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

- 5 「ヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば炭素数2から5のアルコキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

- 10

「アリールオキシカルボニル基」としては、炭素数7から11のアリールオキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルまたは1-ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

- 15 「アルコキシ基」としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

「シクロアルキルオキシ基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、例えば炭素数3から6のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

- 20

- 25 「シクロアルキルオキシカルボニル基」のシクロアルキルオキシ部分としては、前記のシクロアルキルオキシ基として例示したものが挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

- 30 「アラルキルオキシ基」のアラルキル部分としては、前記のアラルキル基として

例示したものが挙げられ、具体的には、例えば、ベンジルオキシまたは2-フェニルエチルオキシ等が挙げられる。

「アラルキルオキシカルボニル基」のアラルキル部分としては、前記のアラルキル基として例示したものが挙げられる。

- 5 「ヘテロアリールオキシ基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

- 「アルキルチオ基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオまたはtert-ブチルチオ等が挙げられる。
- 10

- 「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルまたはヘキシルスルフィニル等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニルまたはブチルスルフィニル等が挙げられる。
- 15
- 20

- 「アルキルスルホニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニルまたはブチルスルホニル等が挙げられる。
- 25

- 「アリールチオ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。
- 30

「アリールスルフィニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニルまたは2-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

5 「アリールスルホニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルホニル、トシル、1-ナフチルスルホニルまたは2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子または硫黄原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環基等が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミ
10 ニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキシイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキシオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。

15 「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば（1）ハロゲン原子、（2）水酸基、（3）シアノ基、（4）カルボキシ基、（5）置換されてもよいシクロアルキル基、（6）置換されてもよいアリール基、（7）置換されてもよいヘテロアリール基、（8）置換されてもよいアロイル基、（9）置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、（10）置換されてもよいアリールアミノカル
20 ボニル基、（11）置換されてもよいヘテロアリールアミノカルボニル基、（12）置換されてもよいアリールオキシ基、（13）置換されてもよいアリールスルホニル基、（14）置換されてもよいアラルキルスルホニル基、（15）置換されてもよいアルコキシ基、（16）置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、（17）置換されてもよいアルコキシカルボニル基、（18）置換されてもよいア
25 リールオキシカルボニル基、（19）置換されてもよいアミノ基、（20）置換されてもよいカルバモイル基、（21）アルキルスルホニル基、（22）置換されてもよいアルキルカルボニル基、（23）シクロアルキルオキシカルボニル基、（24）テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、または（25）テトラヒドロフラニル基等が挙げられる。

30 ここで上記（1）～（25）について説明する。

上記(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基としては、例えばアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基またはフッ素原子等が挙げられる。

上記(6)「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、後述の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されるものが挙げられる。

上記(7)「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

(a)水酸基、

10 (b)ハロゲン原子、

(c)アルキル基、

(d)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(e)アルコキシ基、

(f)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

25 (g)シアノ基、

(h)カルボキシ基、

(i)アルコキシカルボニル基、

(j)アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

30

(k) アリール基、

または(1)アミノ基等が挙げられる。

上記(8)「置換されてもよいアロイル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(9)「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」における置換基としては、前記(7)の「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(10)「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(11)「置換されてもよいヘテロアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(7)の「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(12)「置換されてもよいアリールオキシ基」および(13)「置換されてもよいアリールスルホニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(14)「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」のアラルキル部分としては、前述のアラルキル基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」の置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

上記(15)「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えば、

(a) 水酸基、

(b) カルボキシ基、

(c) アルコキシ基、

(d) アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチル

カルボニルオキシまたはtert-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。)、

- (e) アルコキシカルボニル基、
(f) アルキル基で置換されてもよいアミノ基（例えば、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる）、
(g) アルキル基で置換されたカルバモイル基、
5 (h) アルキル基で置換されたスルファモイル基、
(i) アルキル基で置換されたウレイド基、
(j) アルコキシカルボニルオキシ基（例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、2-プロポキシカルボニルオキシまたはtert-ブチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、
10 (k) シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば、シクロペンチルオキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシまたはシクロヘプチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、
(l) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基（例えば、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2-イソプロポキシフェニル、3-イソプロポキシフェニル等が挙げられる。）、
15 (m) 5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル、
20 (n) 5-オキソ-2-テトラヒドロフラニル、
(o) 1, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラニル、
(p) テトラヒドロフラニル、
(q) 含窒素飽和ヘテロ環基、
(r) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-（フルオロメチル）エトキシ、1-（ジフルオロメチル）-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、
25 (s) シクロアルキル基、
30

(t)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたシクロアルキル基（例えば、2-フルオロシクロプロピル、2-メトキシシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルまたは3-メトキシシクロブチル等が挙げられる。）、または

5 (u)ハロゲン原子等が挙げられる。

上記（16）「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」および（17）「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記（15）の「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

10 上記（18）「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」における置換基としては、前記（6）の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記（19）「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば

(a)アルキル基、

15 (b)アルキルカルボニル基、

(c)アロイル基、

(d)アルキルスルホニル基、

(e)アリールスルホニル基、

(f)置換されてもよいアリール基（置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等が挙げられる。）、

20 (g)アルコキシカルボニルメチル基（該メチル炭素原子は、1または2つのアルキル基で置換されてもよく、当該メチル炭素原子上の2つのアルキル基が結合して、当該メチル炭素原子と共にシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルを形成してもよい。）、

25 または(h)アラルキル基等が挙げられる。

また、置換されてもよいアミノ基には、(i)イミドも挙げられる。

上記（20）「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としては、例えば、アルキル基またはシクロアルキル基等が挙げられる。また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン（該ピロリジンはさらに水酸基
30 で置換されていてもよい。）、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモ

ルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または、ピペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、メチル、エチルで置換されていてもよい）等の、炭素、窒素、酸素を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよい。

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、
5 メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、メチルプロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロプロピルメチルカルバモイル、ピロリジノカルボニル、
ピペリジノカルボニルまたはモルホリノカルボニル等が挙げられる。

上記（22）「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、
10 例えば、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) アルコキシ基、
- (c) シクロアルキル基、
- (d) アルコキシカルボニル基

15 (e) 置換されてもよいアリール基（置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルコキシカルボニル基等が挙げられる。）、
または(f) 水酸基等が挙げられる。

「置換されてもよいアルキルチオ基」、「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」、および「置換されてもよいアルキルスルホニル基」の置換基としては、前
20 記「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいアルケニル基」または「置換されてもよいアルキニル基」の置換基としては、

- (1) 水酸基、
- 25 (2) ハロゲン原子、
- (3) アルキル基、
- (4) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、
2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-（フルオロメチル）エチル、1-（ジフルオロメチル）-2, 2-ジフルオロエチル、
30 フルオロメチル）エチル、1-（ジフルオロメチル）-2, 2-ジフルオロエチル、

メトキシメチル、エトキシメチル、メトシキエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。）、

(5) アルコキシ基、

(6) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フル
5 オロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロ
エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フル
オロー1-（フルオロメチル）エトキシ、1-（ジフルオロメチル）-2, 2-ジ
フルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エ
トキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。

10)、

(7) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基またはアロイル
基：

(aa)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基（例えば
、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s
15 ec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフ
ルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキ
シ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロー1-（フルオロメチル）エトキシ、1
-（ジフルオロメチル）-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エト
キシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたは
20 エトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基（例えば、メチル、エチル、プ
ロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオ
ロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフ
ルオロエチル、2-フルオロー1-（フルオロメチル）エチルまたは1-（ジフル
25 オロメチル）-2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。）、

(cc)ハロゲン原子、

(8) シアノ基、

(9) カルボキシ基、

(10) 置換されてもよいアルコキシカルボニル基（置換基としては、前記「置換
30 されてもよいアルキル基」の置換基としての(15)「置換されてもよいアルコキ

シ基」における置換基として例示したものが挙げられる。）、

(11) アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

- 5 (12) アルキルスルホニル基、
または (13) フェニルオキシ等が挙げられる。

「置換されてもよいビニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルキル基等が挙げられる。

- 10 置換されたビニル基の具体例としては、例えば1-プロピレン、2-メチル-1-プロピレンまたは2-クロロ-1-プロピレン等が挙げられる。

「置換されてもよいエチニル基」の置換基としては、例えば、アルキル基またはシクロアルキル基等が挙げられる。

置換されたエチニル基の具体例としては、例えばエチリジン、プロピリジン、2-シクロプロピル-1-エチリジン等が挙げられる。

- 15 「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいアリアル基」における置換基としては、例えば、

- 20 (1) 水酸基、
(2) ハロゲン原子、
(3) アルキル基、
(4) ハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基で置換されたアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトシキエチル、エトシキエチル、メトキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。）、

(5) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基：

- 30 (aa) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s

ec. ーブトキシ、tert. ーブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロー1- (フルオロメチル) エトキシ、1- (ジフルオロメチル) -2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(bb) ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロー1- (フルオロメチル) エチルまたは1- (ジフルオロメチル) -2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。)、

(cc) ハロゲン原子、

(6) シアノ基、

(7) カルボキシ基、

(8) ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、フルオロメトキシカルボニル、ジフルオロメトキシカルボニル、2, 2-ジフルオロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(9) アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基 (例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(10) アルキルスルホニル基、

(11) C₁~₃アルキレンジオキシ基、

(12) ホルミル基、

(13) 置換されてもよいフェニルオキシ基 (置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基等が挙げられる。)、

(14) 含窒素飽和ヘテロ環基 (例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホニ

リルまたはピペラジニル（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはプロピルで置換されてもよい）等が挙げられる。）、

（15）水酸基、オキソ基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチルまたはイオプロポキシカルボニルメチル等が挙げられる。）、アルキル基、フルオロアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル等が挙げられる。）、アルコキシアルキル基（例えば、メトキシメチル、エトキシメチルまたはイソプロポキシメチル等が挙げられる。）、シクロアルキルオキシアルキル基（例えば、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチルまたはシクロブチルオキシ等が挙げられる。）、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいシクロアルキルオキシ基（例えば、3-カルボキシシクロブチルオキシ、3-メトキシカルボニルシクロブチルオキシ、3-エトキシカルボニルブチルオキシ、2-メチルシクロプロピルオキシ、2-フルオロシクロプロピルオキシ、3-メトキシシクロブチルオキシ、3-フルオロシクロブチルオキシ、3, 3-ジフルオロシクロブチルオキシ、または3-(2-フルオロエチル)シクロブチルオキシ等が挙げられる。）、

（16）水酸基、オキソ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよい含酸素ヘテロ環基（例えば、酸素原子を有する5から6員環の飽和ヘテロ環基等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルなどが挙げられる。置換基としては、例えばハロゲン原子、オキソ基またはアルコキシ基等が挙げられる。）、またはハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、カルボキシメトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、イソプロポキシメトキシ、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシ、フルオロメトキシ

、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、または1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ等が挙げられる。)、

5 (17) ジフルオロメチレンジオキシ、

(18) ハロゲン原子で置換されてもよいアルケニル基 (例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。)、

(19) アルキル基で置換されてもよいアミノ基 (例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノまたはジエチルアミノ等が挙げられる。)、

10

(20) 置換されてもよいアルキルカルボニル基 (置換基としては、例えばハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基等が挙げられる。)、

(21) アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシまたはイソプロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。)、

15 (22) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルシクロブチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。)、

(23) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基 (例えば、シクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニルまたはシクロペンチルカルボニル等が挙げられる。)、

20

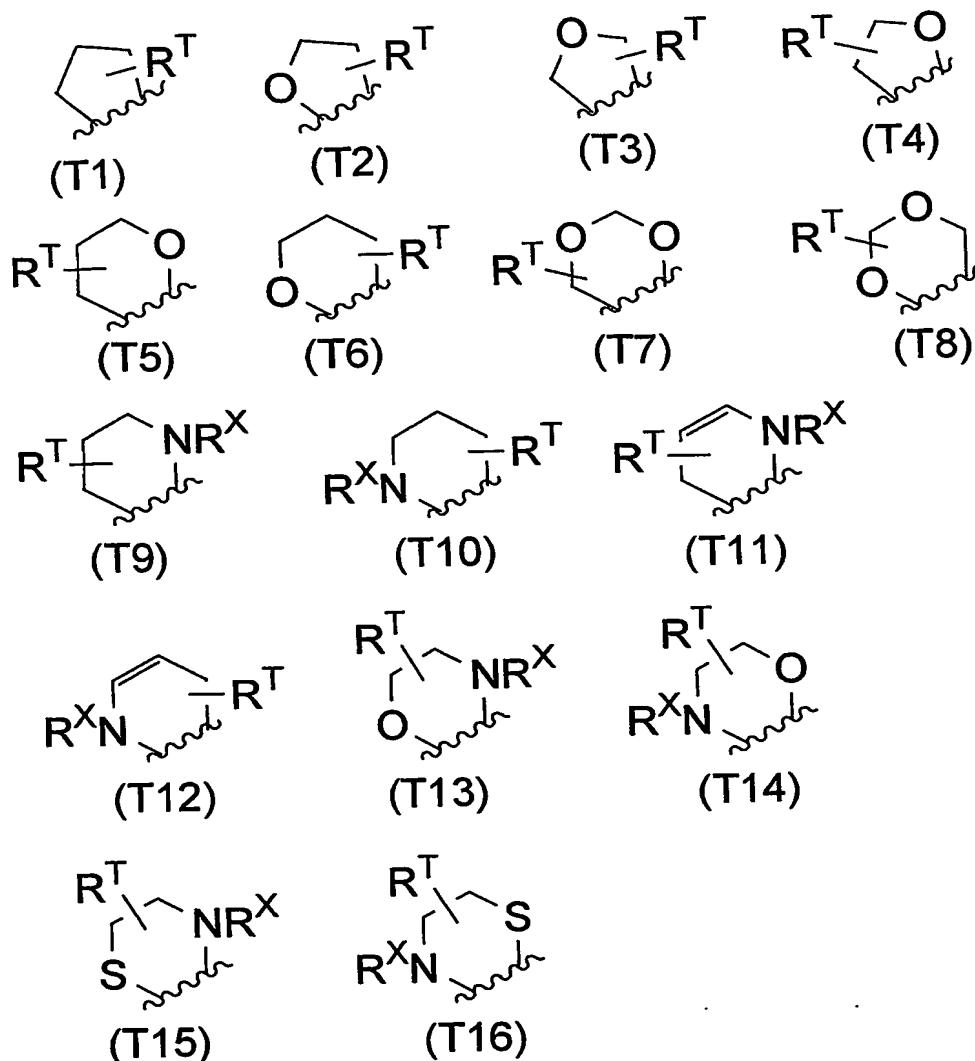
(24) アルキルチオ基、

(25) アルキルスルフィニル基、

(26) 置換されてもよいヘテロアリール基 (置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、またはハロアルコキシ基等が挙げられる。)、

25

(27) 下記式 (T1) ~ (T16) で表される基：



- (式中、 R^T は、存在しないか、1つまたは複数存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基（置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。）、置換されてもよいアルコキシカルボニル基（置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。）、置換されてもよいアルコキシ基（置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。）、置換されてもよいカルバモイル基（置換基としては、例えばアルキル基等が挙げられる。）、もしくは飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基（飽和ヘテロ環基としては、例えば、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロジオキソチオピ
- 5
- 10

ラニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、またはチアゾリジニル等が挙げられる。)を表すか、または2つのR^Tが一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはプテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。R^xは水素原子またはアルキル基を表す。)、
5 または(28)アロイル基等を表す。

「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいアリールスルフィニル基」、および「置換されてもよいアリールスルホニル基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。
10 15

「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基としての(22)「置換されてもよいアルキルカルボニル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルコキシ基が挙げられる。
20

「置換されてもよいアルコキシ基」および「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(15)「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」および「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(16)「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。
25

「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(19)「置換されてもよいアミノ基」における置換基
30

として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、例えば、

(1) アルキル基、

(2) シクロアルキル基、

5 (3) 以下の(aa)、(bb)、(cc)または(dd)で置換されてもよいアリール基、

(aa)ハロゲン原子

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシが挙げられる。)

10

(cc)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチルが挙げられる。)

15

(dd) $C_1 \sim_3$ アルキレンジオキシ基

20 (4) アルキルスルホニル基、

(5) シクロアルキルスルホニル基、

(6) 置換されてもよいアリールスルホニル基 (置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基等が挙げられる。)、

25 (7) アルキルカルボニル基、

(8) アルコキシカルボニル基、

または(9)置換されてもよいアロイル基 (置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基または $C_1 \sim_3$ アルキレンジオキシ基等が挙げられる。))。

30 「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル

、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、フェニルカルバモイルまたはフェニルメチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、
5 モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチル、プロピルで置換されてもよい）等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、例えばピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

10 「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子、

(2) アルキル基、

(3) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）

15

(4) アルコキシ基、

(5) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、
20 エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

20

(6) シアノ基、

または(7) オキシソ基等が挙げられる。

R^7 または R^8 が2個存在するときは同一または、異なる炭素上にあつてよい。

25 2つの R^7 または R^8 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環を形成することという。

2つの R^7 が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはプテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな
30 環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環

を形成することという。

「ハロアルコキシ基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。

- 5 「ハロアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルまたはパーフルオロエチル等が挙げられる。

- 10 「C₁~₃アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはトリメチレンジオキシ等が挙げられる。

- 15 R¹⁹における「置換されたアルキル基」としては、例えば、炭素数3から7のシクロアルキル基（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。）もしくは置換されてもよいアリール基（例えば、フェニル等が挙げられる。）で置換された炭素数1から3のアルキル基等が挙げられる。具体的には例えば、ベンジル、p-クロロベンジル、p-メトキシベンジル、p-フル

- 20 R¹⁹における「置換されたアルケニル基」としては、例えば、炭素数5から7のシクロアルキル基（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。）もしくはアリール基（例えば、フェニル等が挙げられる。）で置換された炭素数2から3のアルケニル基等が挙げられる。例えば、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等で置換されたビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル等が挙げられる。

- 25 R¹⁹における「アルケニルオキシ基」としては、例えば、直鎖または分枝状の炭素数2から8のアルケニルオキシ基等が挙げられる。具体的には例えば、アリロキシ、イソブテニロキシ等が挙げられる。

- 30 R¹⁹における「置換されたアルコキシ基」としては、例えば、炭素数3から7のシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。）もしくは置換されてもよいアリール基（例えば、フェニル等が挙げられる。）で置換された炭素数1から3のアルコキシ基等が挙げられる。具体的には例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、シクロ

プロピルメチルオキシ、シクロプロピルエチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ等が挙げられる。

5 R^{19} における「置換されたアルケニルオキシ基」としては、例えば、炭素数3から7のシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。）もしくは置換されてもよいアリール基（例えば、フェニル等が挙げられる。）で置換された炭素数2から3のアルケニルオキシ基等が挙げられる。例えば、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等で置換されたビニルオキシ、プロペニルオキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ等が挙げられる。

10 R^{19} における「置換されてもよいアリールオキシ基」としては、具体的には例えば、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、p-メトキシフェノキシ、p-フルオロフェノキシ、ナフトキシ等が挙げられる。

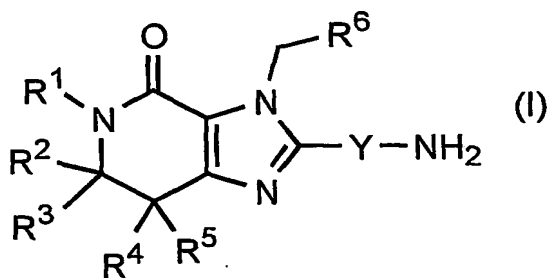
「置換されたアルコキシカルボニル基」に含まれる例、および式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、上記記載と同義である。）で表される基の具体例としては、例えば、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、プロピルオキシメトキシカルボニル、n-ブチルオキシメトキシカルボニル、イソブチルオキシメトキシカルボニル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エトキシカルボニル、1-（アセチルオキシ）エトキシカルボニル、1-（イソブチルオキシ）エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシカルボニル、シクロペンチルカルボニルオキシメトキシカルボニル等が挙げられる。

25 R_c における「置換されてもよいアルキル基」および「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基が挙げられる。

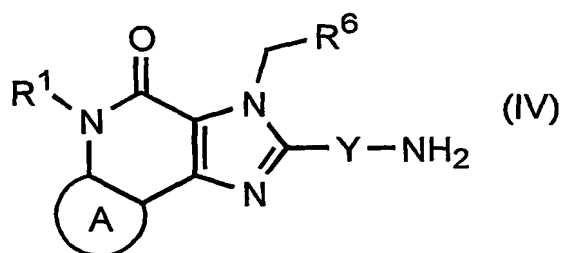
R_c における「置換されてもよいヘテロアリール基」および「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基としての、(7)「置換されてもよいヘテロアリール基」
30 における置換基として例示したものが挙げられる。

「 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を形成していてもよい」とは、

式 (I) :



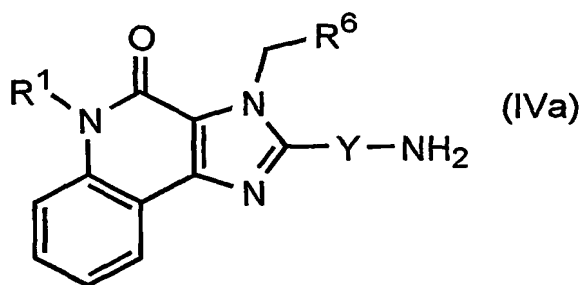
が、式 (IV) :



[式中、環Aは、置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を表す。]として表されることを意味する。環Aの置換基として、カルボキシ基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。環Aの置換基が生体内等で生物学的または化学的に変換せしめられるものであってもよい。

「環Aがベンゼン環を形成する」とは、具体的には式 (IV) が、式 (IVa)

:



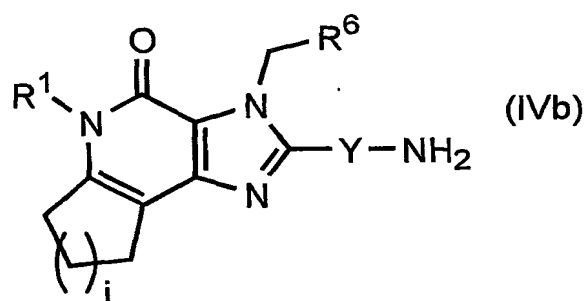
で表されることを意味する。

環Aにおける「置換されてもよいベンゼン環」部分の置換基としては、前記 R^1

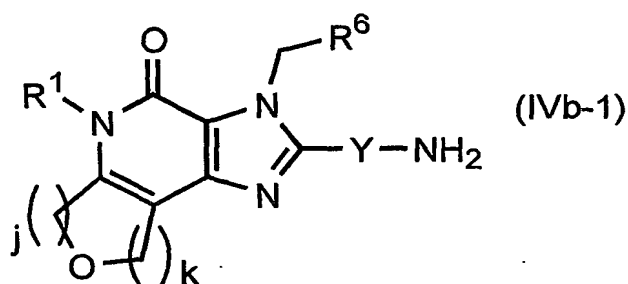
7 として表される基の他に、「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したもの等が挙げられる。

環Aにおける「置換されてもよいシクロアルケン環」におけるシクロアルケン環としては、例えば、炭素数4から10のシクロアルケン環等が挙げられ、具体的には例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンまたはノルボルニレン等が挙げられる。

「環Aがシクロアルケン環を形成する」としては、具体的には式(IV)が、例えば式(IVb)：



10 [式中、iは0から6の整数を表す。]となること等が挙げられる。また、上記シクロアルケン環に酸素原子を含んでもよく、具体的には、例えば式(IVb-1)：



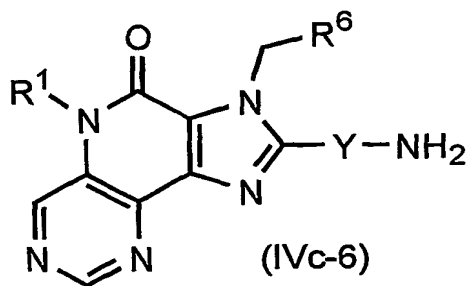
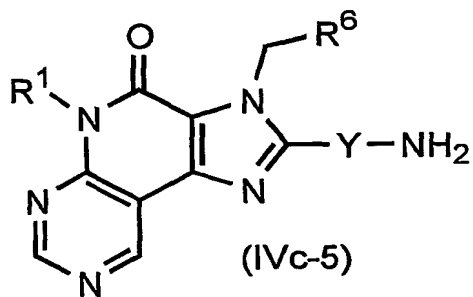
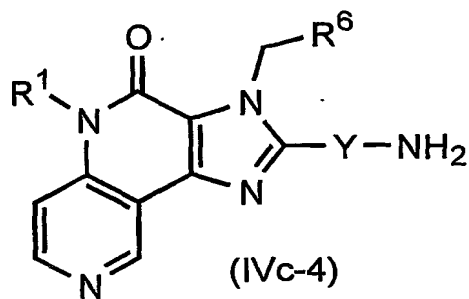
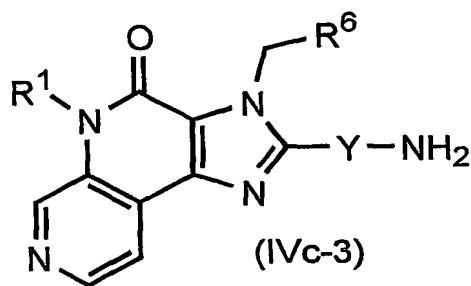
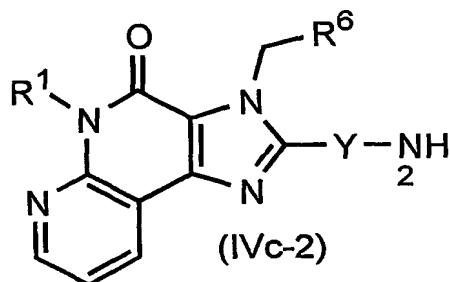
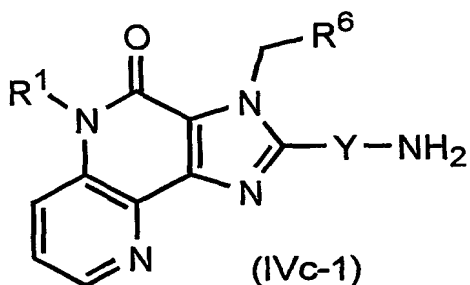
15 [式中、jおよびkは、それぞれ0から3の整数を表す。但し、j、kの一方が0の場合、他方は2または3である。]となった化合物等が挙げられる。

環Aにおける「置換されてもよいシクロアルケン環」部分の置換基としては、例えば、アルキル基、アラルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ基、オキソ基またはフッ素原子等が挙げられる。

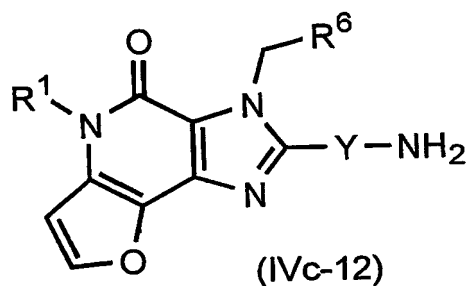
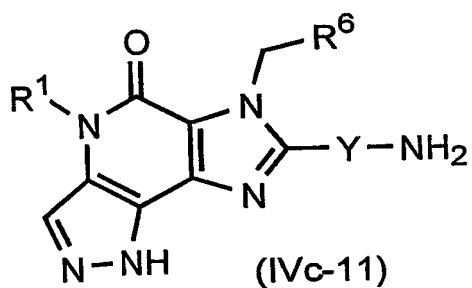
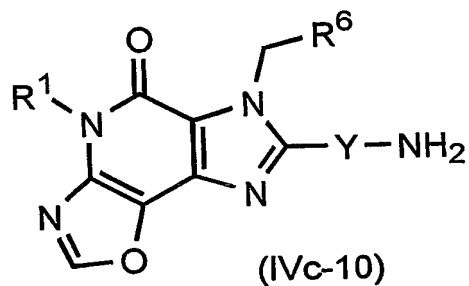
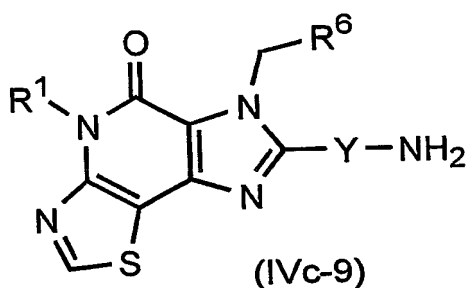
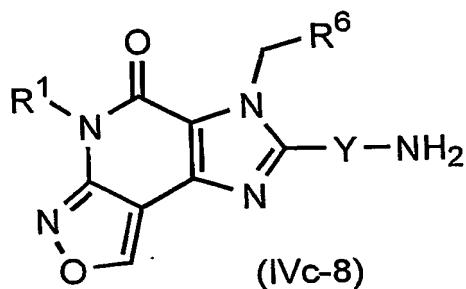
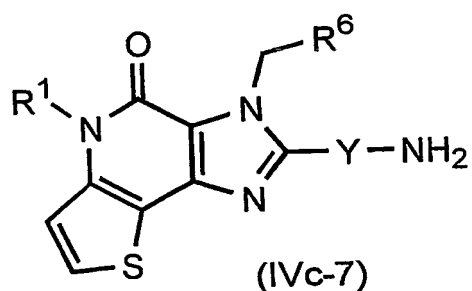
20 環Aにおける「置換されてもよい5から6員の芳香族複素環」における5から6

員の芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし3個のヘテロ原子を含む5から6員の芳香族複素環が挙げられる。具体的には、例えば、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、
 5 ピリダジン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールまたはイソオキサゾール等が挙げられる。

「環Aが5から6員の芳香族複素環を形成する」としては、具体的には式(IV
)が、例えば式(IVc-1)、(IVc-2)、(IVc-3)、(IVc-4)
)、(IVc-5)、(IVc-6)、(IVc-7)、(IVc-8)、(IV
 10 c-9)、(IVc-10)、(IVc-11)または(IVc-12)



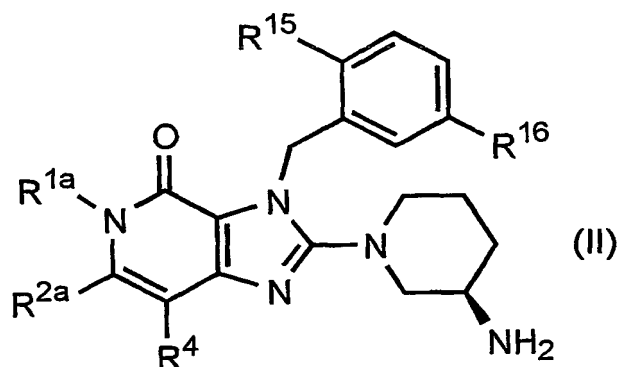
37



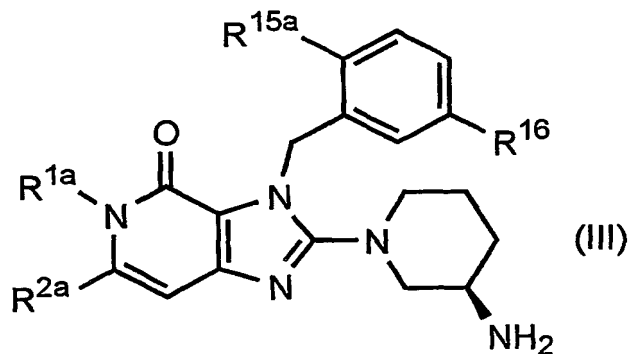
となること等が挙げられる。

- 環Aにおける「置換されてもよい5から6員の芳香族複素環」部分の置換基としては、「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したもの
 5 の他に、例えば、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、前記記載と同義である。）で表される基等が挙げられる。

R^3 および R^5 が一緒になって環上に二重結合を形成する場合、式(I)は、好ましくは式(II)：



(式中、 R^4 は [1] 記載と同義であり、 R^{15} および R^{16} は、それぞれ [12] 記載と同義であり、 R^{1a} は、水素原子、メチル、または式：— R^a — R^b — R^c (式中、 R^a 、 R^b および R^c は、それぞれ [14] 記載と同義である。) を表し、 R^{2a} は、シアノ基、カルボキシ基、オキサゾリル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式：— $C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ (式中、 R^{18} および R^{19} は、[1] 記載と同義である。) で表される基を表す。) を表し、より好ましくは式 (III) :

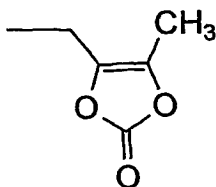


(式中、 R^{16} は [12] 記載と同義であり、 R^{1a} および R^{2a} は [16] 記載と同義であり、 R^{15a} は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシを表す。) を表す。

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明化合物 (I) を再生することができるもの、具体的には、例えば式 (I) で表される化合物のアミノ基が、— NHQ^x に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、 Q^x としては、

以下のものが挙げられる。

(1)



(2) $-\text{COR}^{2\ 1}$

5 (3) $-\text{COO}-\text{CR}^{2\ 2}(\text{R}^{2\ 3})-\text{OCOR}^{2\ 4}$

(4) $-\text{COOR}^{2\ 5}$

[式中、 $\text{R}^{2\ 1}$ は水素原子、アルキル基、または置換されてもよいアリール基を表す。 $\text{R}^{2\ 2}$ および $\text{R}^{2\ 3}$ は独立して水素原子またはアルキル基を表す。 $\text{R}^{2\ 4}$ は水素原子、アルキル、アリール基またはベンジル基を表す。 $\text{R}^{2\ 5}$ は、アルキル基
10 またはベンジル基を表す。]

好ましい Q^x としては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、 $\text{R}^{2\ 2}$ が水素原子であり、 $\text{R}^{2\ 3}$ が水素原子、メチルまたはエチルであり、 $\text{R}^{2\ 4}$ がメチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、
15 常法に従って製造することができる(例えばJ. Med. Chem. 35, 4727 (1992)、WO 01/40180等)。また、プロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発 第7巻 分子設計」第163頁から第198頁に記載されているような、生理的条件下で元の化合物に変化するものであってもよい。

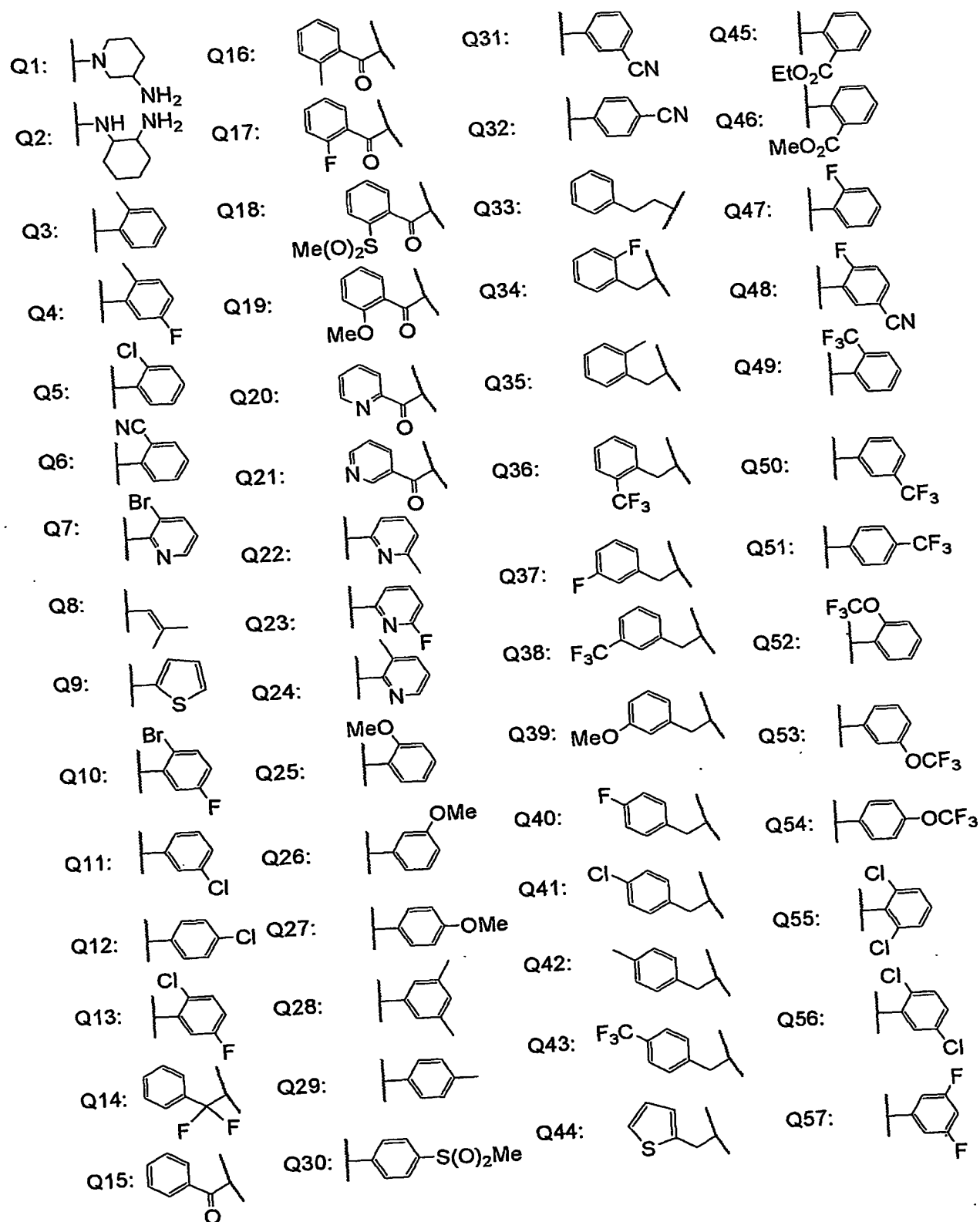
「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、
20 メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸塩またはアスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

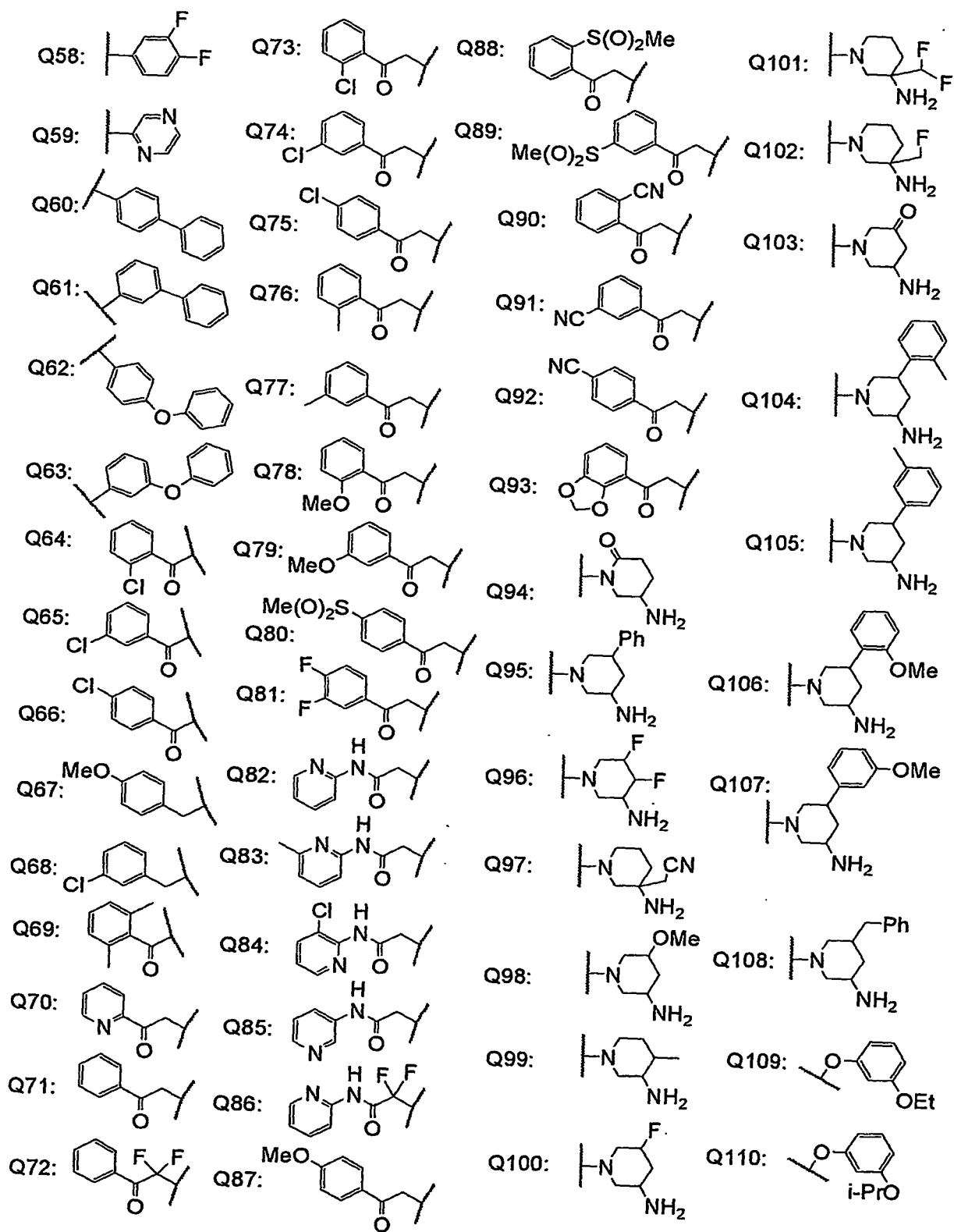
また、本発明には、式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩が含まれる。また、これらの水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明は、本発明化合物(I)のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

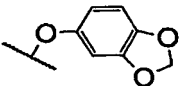
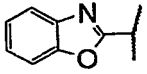
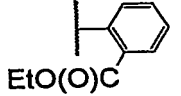
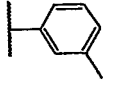
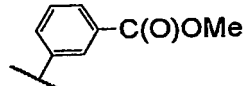
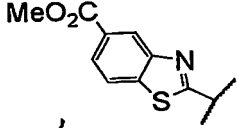
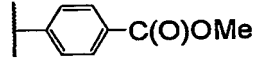
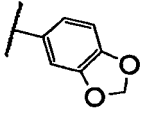
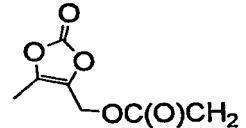
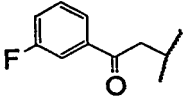
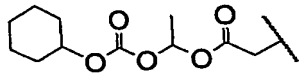
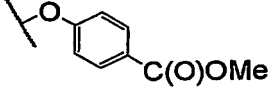
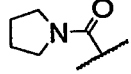
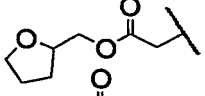
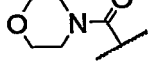
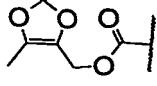
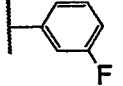
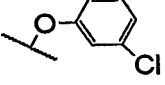
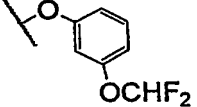
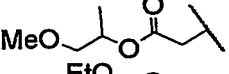
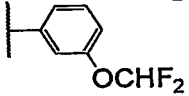
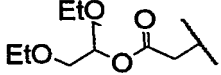
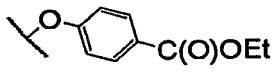
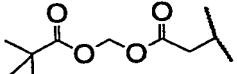
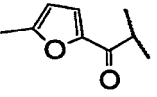

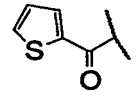
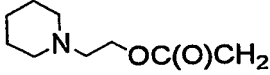
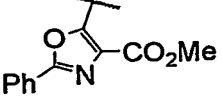
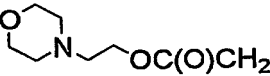
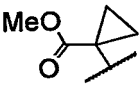
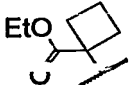
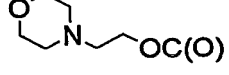
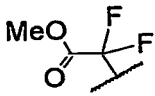
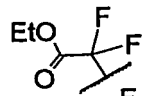
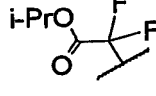
本発明化合物の好ましい例として、下記の化合物が例示出来る。なお、下記表中の例示化合物において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

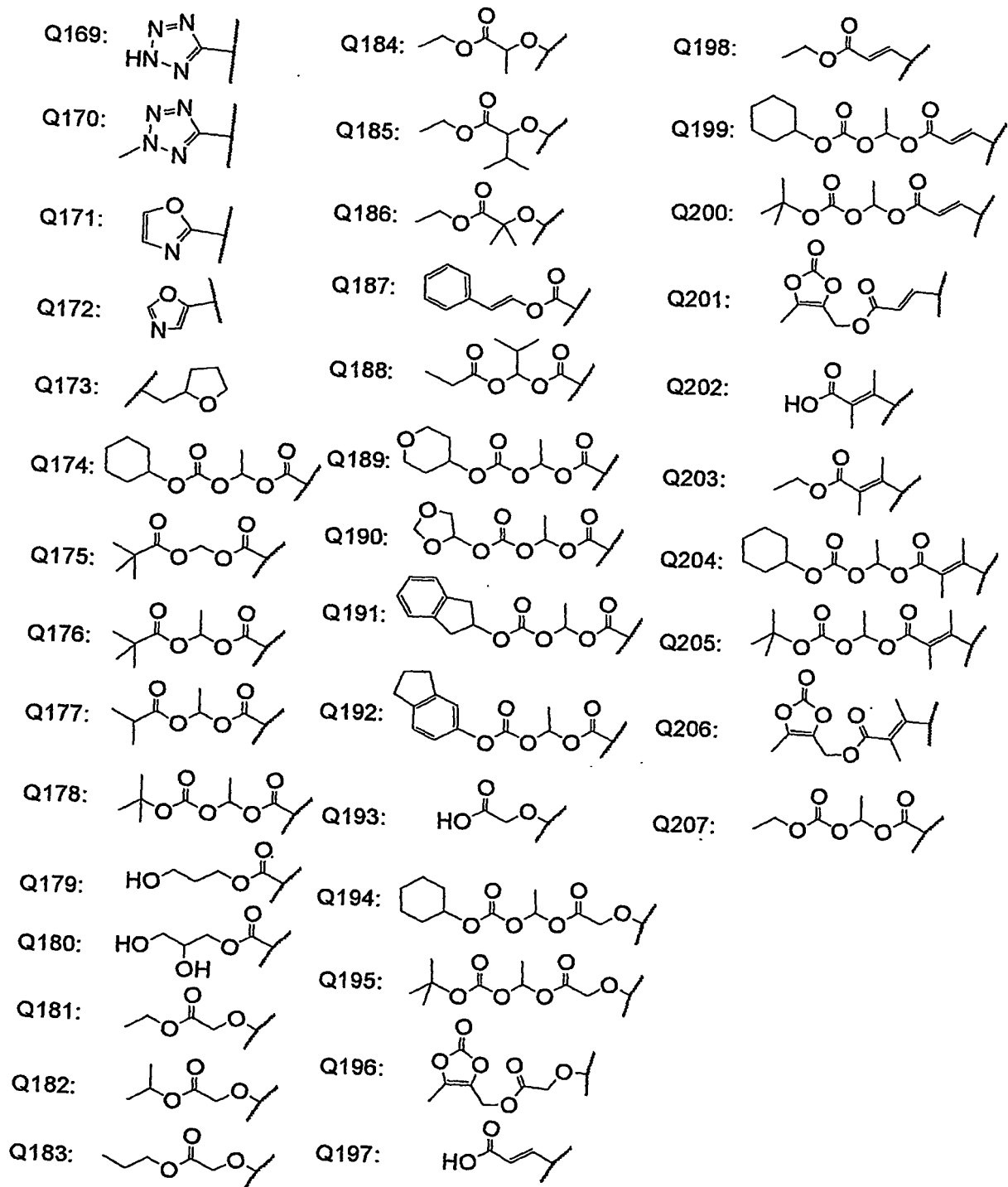
- 2-Py : 2-ピリジル基、3-Py : 3-ピリジル基、4-Py : 4-ピリジル基、
Ph : フェニル基、Et : エチル基、Me : メチル基、n-Pr : n-プロピル基、i-
5 Pr : イソプロピル基、n-Bu : n-ブチル基、t-Bu : tert-ブチル基、Bn : ベン
ジル基、Ac : アセチル基、cycpro : シクロプロピル基、cycbu : シクロブチル基、
cychex : シクロヘキシル基、etoet : エトキシエチル基、meoet : メトキシエチル基、
f2etoet : 2, 2-ジフルオロエトキシエチル基、f2meoet : ジフルオロメトキシエチル基、
cycprooet : シクロプロピルオキシエチル基、isoproet : イソプロピルオキシエチル
10 基、ms : メタンスルホニル基、etomet : エトキシメチル基、meomet : メトキシメチル
基、f2meomet : ジフルオロメトキシメチル基、f2etomet : 2, 2-ジフルオロエトキシメ
チル基。

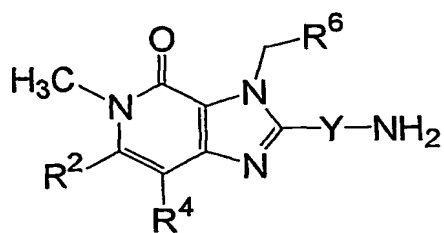
また、部分構造として以下の略号を用いることもある。





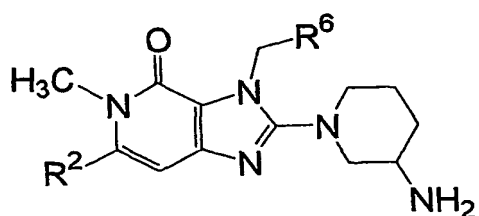
Q111: 	Q126: 	Q147: $\text{HOC(O)(CH}_2)_2$
Q112: 	Q127: 	Q148: $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2$
Q113: 	Q128: 	Q149: $\text{Me}_2\text{NC(O)CH}_2$
Q114: 	Q129: 	Q150: BnOC(O)CH_2
Q115: 	Q130: 	Q151: 
Q116: 	Q131: 	Q152: 
Q117: MeOC(O)	Q132: 	Q153: 
Q118: 	Q133: EtOC(O)	Q154: $\text{H}_2\text{NC(O)}$
Q119: 	Q134: t-BuOC(O)	Q155: $\text{Me}_2\text{NC(O)}$
Q120: 	Q135: i-PrOC(O)	Q156: 
Q121: 	Q136: MeOC(O)CH_2	Q157: 
Q122: 	Q137: EtOC(O)CH_2	Q158: 
Q123: 	Q138: HOC(O)CH_2	Q159: 
Q124: 	Q139: MeOC(O)CH(Me)	Q160: 
Q125: 	Q140: EtOC(O)C(Me)_2	Q161: 
	Q141: 	Q162: $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_2$
	Q142: 	Q163: 
	Q143: 	Q164: $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)}$
	Q144: $\text{MeOC(O)(CH}_2)_2$	Q165: 
	Q145: $\text{EtOC(O)(CH}_2)_2$	Q166: 
	Q146: $\text{MeOC(O)(CH}_2)_3$	Q167: $\text{Et}_2\text{NC(O)}$
		Q168: PhSO_2



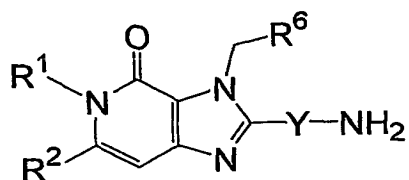


No.	R ⁶	Y-NH ₂	R ²	R ⁴	No.	R ⁶	Y-NH ₂	R ²	R ⁴
1	Q3	Q1	H	Me	23	Q8	Q1	CN	H
2	Q4	Q2	H	H	24	Q8	Q1	Ac	H
3	Q5	Q1	H	Me	25	Q5	Q1	Et	H
4	Q13	Q1	H	Me	26	Q13	Q1	Et	H
5	Q6	Q1	H	Me	27	Q13	Q1	Et	H
6	Q7	Q1	H	H	28	Q5	Q1	i-Pr	H
7	Q8	Q1	H	H	29	Q13	Q1	cycpro	H
8	Q9	Q1	H	H	30	Q8	Q1	cycpro	H
9	Q10	Q1	H	H	31	Q5	Q1	MeO(Me) ₂ C	H
10	Q11	Q1	H	H	32	Q8	Q1	MeO(Me) ₂ C	H
11	Q12	Q1	H	H	33	Q4	Q1	MeO(Me) ₂ C	H
12	Q5	Q1	Me	H	34	Q8	Q1	meomet	H
13	Q13	Q1	Me	H	35	Q13	Q1	meomet	H
14	Q5	Q1	H	Me	36	Q4	Q1	meomet	H
15	Q13	Q1	H	Me	37	Q5	Q1	MsNHCH ₂	H
16	Q5	Q1	Me	Me	38	Q8	Q1	MsNHCH ₂	H
17	Q13	Q1	Me	Et	39	Q13	Q1	MsC(Me) ₂	H
18	Q13	Q1	CF ₃	H	40	Q13	Q1	Q117	H
19	Q4	Q1	CF ₃	H	41	Q8	Q1	Q133	H
20	Q5	Q1	Me	CF ₃	42	Q5	Q1	Q133	H
21	Q13	Q1	H	CF ₃	43	Q8	Q1	Q155	H
22	Q8	Q1	CF ₃	H	44	Q4	Q1	Q155	H

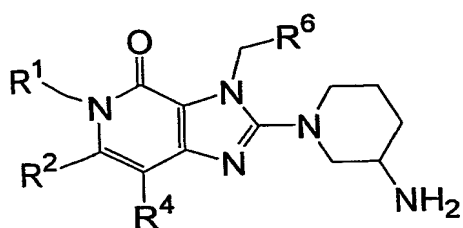
4 6



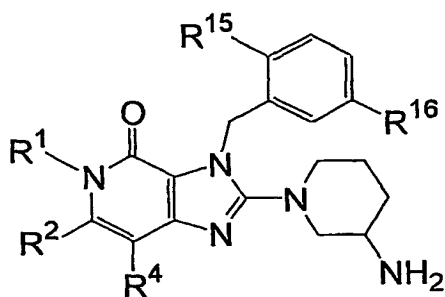
No.	R ⁶	R ²	No.	R ⁶	R ²	No.	R ⁶	R ²
45	Q8	Q167	67	Q13	3-Py	89	Q8	Q42
46	Q13	Q154	68	Q5	4-Py	90	Q4	Q43
47	Q4	Q167	69	Q13	Q25	91	Q5	Q44
48	Q13	CN	70	Q5	Q26	92	Q13	Ph
49	Q4	CO ₂ H	71	Q13	Q27	93	Q4	2-Py
50	Q4	Q134	72	Q5	Q3	94	Q5	3-Py
51	Q13	Q131	73	Q13	Q28	95	Q5	Q45
52	Q13	Q132	74	Q5	Q29	96	Q5	Q46
53	Q8	MsC(Me) ₂	75	Q13	Q30	97	Q13	Q26
54	Q13	Q14	76	Q5	Q6	98	Q8	Q27
55	Q8	Q14	77	Q13	Q31	99	Q4	Q3
56	Q4	Bn	78	Q13	Q32	100	Q5	Q28
57	Q13	Q15	79	Q5	Q33	101	Q13	Q29
58	Q5	Q16	80	Q13	Q34	102	Q4	Q30
59	Q13	Q16	81	Q13	Q35	103	Q5	Q47
60	Q5	Q17	82	Q5	Q36	104	Q13	Q48
61	Q13	Q18	83	Q13	Q37	105	Q5	Q32
62	Q5	Q19	84	Q8	Q38	106	Q13	Q49
63	Q13	Q19	85	Q5	Q39	107	Q4	Q50
64	Q5	Q20	86	Q13	Q67	108	Q5	Q51
65	Q13	Q21	87	Q8	Q40	109	Q13	Q52
66	Q5	2-Py	88	Q5	Q41	110	Q4	Q53



No.	R ¹	R ⁶	R ²	Y-NH ₂	No.	R ¹	R ⁶	R ²	Y-NH ₂	No.	R ¹	R ⁶	R ²	Y-NH ₂
111	Me	Q5	Q54	Q1	136	Q75	Q4	CF ₃	Q1	161	Me	Q13	CN	Q94
112	Me	Q13	Q55	Q1	137	Q76	Q5	H	Q1	162	Me	Q4	Me	Q94
113	Me	Q4	Q56	Q1	138	Q77	Q13	Me	Q1	163	Me	Q5	H	Q95
114	Me	Q5	Q22	Q1	139	Q78	Q13	CN	Q1	164	Me	Q13	CN	Q95
115	Me	Q13	Q23	Q1	140	Q79	Q5	Ac	Q1	165	Me	Q4	Et	Q96
116	Me	Q4	Q24	Q1	141	Q80	Q13	CN	Q1	166	Me	Q5	Ac	Q97
117	Me	Q5	Q57	Q1	142	Q81	Q4	CF ₃	Q1	167	Me	Q13	CN	Q98
118	Me	Q13	Q58	Q1	143	Q82	Q8	H	Q1	168	Me	Q4	CF ₃	Q97
119	Me	Q4	Q59	Q1	144	Q83	Q13	Me	Q1	169	Me	Q5	H	Q99
120	Me	Q5	Q60	Q1	145	Q84	Q4	CF ₃	Q1	170	Me	Q13	Me	Q100
121	Me	Q13	Q61	Q1	146	Q85	Q5	Ac	Q1	171	Me	Q4	Et	Q101
122	Me	Q4	Q62	Q1	147	Q86	Q13	CN	Q1	172	Me	Q5	Ac	Q102
123	Me	Q5	Q63	Q1	148	Q78	Me	CN	Q1	173	Me	Q13	CN	Q103
124	Me	Q13	Q15	Q1	149	Q79	Q5	H	Q1	174	Me	Q4	CF ₃	Q103
125	Me	Q4	Q64	Q1	150	Q87	Q13	Me	Q1	175	Me	Q5	H	Q103
126	Me	Q5	Q65	Q1	151	Q88	Q4	Me	Q1	176	Me	Q13	Me	Q103
127	Me	Q13	Q66	Q1	152	Q89	Q5	Ac	Q1	177	Me	Q4	Me	Q104
128	Me	Q4	Q70	Q1	153	Q90	Q13	CN	Q1	178	Me	Q5	Ac	Q105
129	Me	Q5	Q68	Q1	154	Q91	Q8	CF ₃	Q1	179	Me	Q13	CN	Q106
130	Me	Q13	Q69	Q1	155	Q92	Q5	CN	Q1	180	Me	Q4	CF ₃	Q107
131	Q70	Q5	CN	Q1	156	Q93	Q13	CF ₃	Q1	181	Me	Q5	CN	Q98
132	Q71	Q13	Me	Q1	157	Me	Q5	H	Q94	182	Me	Q13	CF ₃	Q108
133	Q72	Q8	CF ₃	Q1	158	Me	Q13	Me	Q94					
134	Q73	Q5	Ac	Q1	159	Me	Q4	Et	Q94					
135	Q74	Q13	CN	Q1	160	Me	Q5	Ac	Q94					

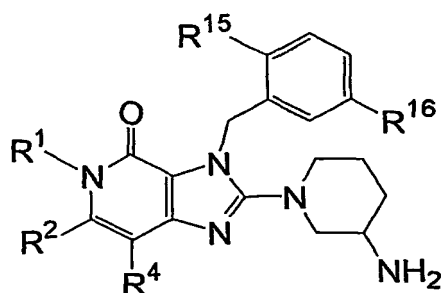


No.	R ¹	R ⁶	R ²	R ⁴	No.	R ¹	R ⁶	R ²	R ⁴	No.	R ¹	R ⁶	R ²	R ⁴
183	H	Q5	Q117	Me	209	Me	Q5	Q109	H	235	Q144	Q5	Ph	H
184	Me	Q13	Q117	Me	210	Me	Q5	Q110	H	236	Q144	Q5	CN	H
185	H	Q4	Q133	Me	211	Me	Q5	Q111	H	237	Q145	Q5	CN	H
186	Me	Q13	Q133	Me	212	Q136	Q5	CF ₃	H	238	Q144	Q5	CF ₃	H
187	H	Q5	Q133	Me	213	Q137	Q5	Ac	H	239	Q144	Q5	Ac	H
188	H	Q13	Q134	Me	214	Q138	Q5	H	H	240	Q144	Q5	CN	Me
189	H	Q5	Q135	Me	215	Q138	Q5	Me	H	241	Q146	Q5	CN	H
190	H	Q13	Q135	Me	216	Q139	Q5	CN	H	242	Q136	Q5	Q15	H
191	Q79	Q5	Q133	Me	217	Q140	Q5	CN	H	243	Q147	Q5	Ph	H
192	Q71	Q13	Q117	Me	218	Q141	Q5	CN	H	244	Q138	Q5	Ph	H
193	Q80	Q5	Q133	Me	219	Q142	Q5	CN	H	245	Me	Q5	Q45	H
194	Q81	Q13	Q117	Me	220	Q143	Q5	CN	H	246	Me	Q5	Q113	H
195	Q89	Q5	Q133	Me	221	Q144	Q5	Q58	H	247	Me	Q5	Q114	H
196	Q87	Q5	Q135	Me	222	Q136	Q5	Q5	H	248	Q136	Q5	Q117	Me
197	Q78	Q13	Q117	Me	223	Q136	Q5	Q12	Me	249	Q148	Q5	Q117	Me
198	Q85	Q5	Q133	Me	224	Q136	Q5	Q11	H	250	Q149	Q5	Q113	Me
199	Q86	Q13	Q117	Me	225	Q136	Q5	Ph	Me	251	Q136	Q5	Q150	Me
200	Q78	Q5	Q135	Me	226	Q137	Q5	Ph	H	252	Q136	Q5	Q135	Me
201	Q72	Q13	Q133	Me	227	Me	Q5	PhO	H	253	Q136	Q5	Q134	Me
202	Q73	Q5	Q117	Me	228	Q136	Q5	PhO	H	254	Q150	Q5	Q117	Me
203	Q74	Q4	Q135	Me	229	Me	Q5	PhO	Me	255	Q136	Q5	Q154	H
204	Q75	Q5	Q117	Me	230	Q136	Q5	PhS	H	256	Q136	Q5	Q155	H
205	Q90	Q13	Q135	Me	231	Me	Q5	Q168	H	257	H	Q5	Q153	Me
206	Q91	Q5	Q117	Me	232	Q136	Q5	Q168	H	258	Q115	Q5	CN	H
207	Q76	Q5	Q133	Me	233	Q143	Q5	Ac	H	259	Q151	Q5	CN	H
208	Q79	Q13	Q135	Me	234	Q137	Q5	Ac	Me	260	Q152	Q5	CN	Me



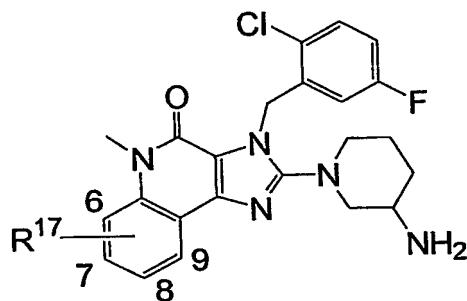
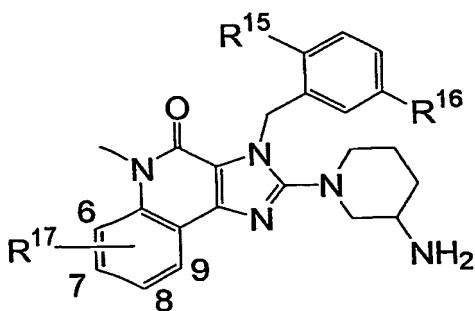
No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
261	Q156	Ph	H	Me	H	287	Me	Ph	Me	Me	H
262	Q157	CN	H	Cl	H	288	Me	Me	Me	Cl	F
263	Q158	CN	H	Me	F	289	Me	CN	Me	Me	F
264	Q159	CN	H	Cl	F	290	Me	CF ₃	Me	Cl	H
265	Q160	Ac	H	Me	H	291	Me	Ac	Me	Me	H
266	Q161	CN	H	Cl	H	292	Me	H	Me	Cl	F
267	Q162	Ph	H	Me	F	293	Me	PhO	Me	Me	H
268	Q162	CN	H	Cl	F	294	Me	PhO	Me	Cl	H
269	Q162	CN	H	Me	H	295	Me	PhO	Me	Cl	F
270	Q160	CN	H	Cl	H	296	Me	Q117	Me	Cl	F
271	Q161	CN	H	Me	F	297	Me	Q133	Me	Me	F
272	H	Q156	Me	Cl	F	298	Me	Q135	Me	Cl	H
273	H	Q157	Me	Me	H	299	Me	CN	Me	Me	H
274	Me	Q158	Me	Me	H	300	Me	Q15	Me	Me	H
275	Me	Q159	Me	Cl	H	301	Me	Q116	Me	Cl	F
276	Me	Q161	Me	Me	F	302	Me	Ph	Me	Me	F
277	Me	Q162	Me	Cl	F	303	Me	Q26	Me	Cl	H
278	Q143	Q117	Me	Me	H	304	Me	Q25	Me	Me	H
279	Q165	Q117	Me	Cl	H	305	Me	Q26	Me	Cl	H
280	Q143	Q133	Me	Me	F	306	Me	Q111	Me	Me	H
281	Q166	Q117	Me	Cl	F	307	Me	Q118	Me	Cl	H
282	Q143	Ph	Me	Me	H	308	Me	Q57	Me	Me	H
283	Q165	Et	Me	Cl	H	309	Me	Q119	Me	Cl	H
284	Q136	CN	Me	Me	F	310	Me	Q120	Me	Me	F
285	Q166	CF ₃	H	Cl	F	311	Me	Q121	Me	Cl	H
286	Q143	Ac	H	Me	H	312	Me	Q122	Me	Cl	F

50

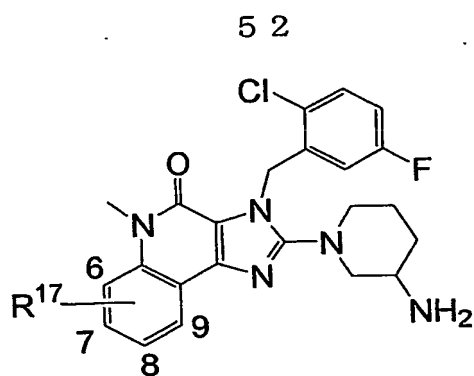


No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
313	Me	Q123	H	Me	H	339	Me	Q169	H	Me	H
314	Me	Q124	H	Cl	H	340	Me	Q170	H	Cl	F
315	Me	Q125	H	Me	H	341	Me	Q171	Me	Me	F
316	Q79	Q126	H	Cl	H	342	Me	Q172	Me	Cl	H
317	Q118	Ac	H	Me	H	343	Me	Q172	Me	Cl	F
318	Q127	Ac	H	Cl	H	344	Me	Q172	Q173	Cl	F
319	Q118	CN	H	Me	H	345	Me	Q172	f2etoet	Cl	F
320	Q127	CN	H	Cl	H	346	Me	Q172	f2meoet	Cl	F
321	Me	Q128	H	Me	H	347	Me	Q172	etoet	Cl	F
322	Me	Q136	H	Cl	H	348	Me	Q172	Q137	Cl	F
323	Me	Q137	H	Me	H	349	Me	Q172	isoproet	Me	F
324	Q79	Q136	H	Cl	H	350	H	Q172	H	Cl	H
325	Q130	Q136	H	Me	H	351	Me	CN	Me	Me	H
326	Q26	CN	H	Me	H	352	Me	Q15	Me	Me	H
327	Q53	CN	H	Cl	H	353	Me	Q116	Me	Cl	F
328	Q26	Ac	H	Me	H	354	Me	Ph	Me	Me	F
329	Q121	CN	H	Cl	H	355	Me	Q26	Me	Cl	H
330	Q26	Ac	Me	Me	H	356	Me	Q25	Me	Me	H
331	Q129	CN	H	Cl	H	357	Me	Q26	Me	Cl	H
332	3-Py	CN	Me	Me	H	358	Me	Q111	Me	Me	H
333	Q79	H	Q136	Cl	H	359	Me	Q118	Me	Cl	H
334	H	H	Q136	Me	H	360	Me	Q57	Me	Me	H
335	Me	H	Q136	Cl	H	361	Me	Q119	Me	Cl	H
336	Me	CN	Q136	Me	H	362	Me	Q120	Me	Me	F
337	Q79	Ac	Q136	Cl	H	363	Me	Q121	Me	Cl	H
338	Q79	CN	Q136	Me	H	364	Me	Q122	Me	Cl	F

51

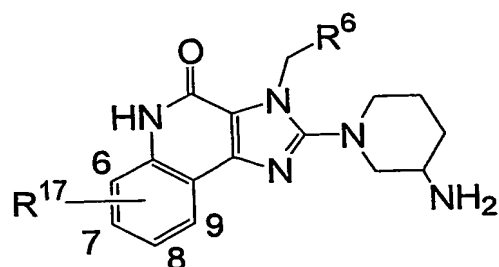
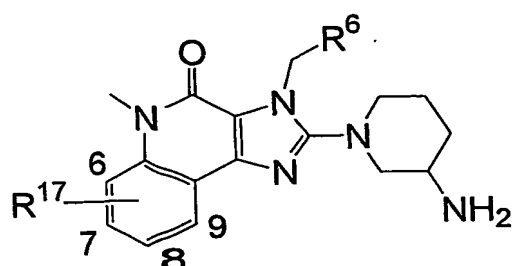


No.	R ¹⁷	R ¹⁵ R ¹⁶	No.	R ¹⁷	No.	R ¹⁷
365	6-OMe	Cl H	391	7-CN/8-Q137	417	7-CN/9-CN
366	8-Cl	Me H	392	7-CN/8-Q140	418	8-CN/9-CN
367	6-Q117	Cl H	393	7-CN/8-Q138	419	8-Q133/7-CN
368	6-CN	Cl F	394	7-CN/8-Q143	420	8-Q133/9-CN
369	7-Q117	Cl H	395	7-CN/8-Q115	421	8-Q133/7-OEt
370	6-Me	Cl H	396	7-CN/8-Q151	422	8-Q133/9-OEt
371	8-Q117	Cl H	397	7-Q115/8-CN	423	8-Q133/9-etomet
372	7-OEt	Cl H	398	7-Q151/8-CN	424	7-Q135/9-CO ₂ H
373	6-Me/8-CN	Me H	399	7-Q138/8-CN	425	7-Q133/9-CO ₂ H
374	8-Me/7-OMe	Cl H	400	7-Q140/8-CN	426	7-Q135/9-etomet
375	6-Ac	Cl H	401	7-Q137/8-CN	427	7-Q135/9-f2meoet
376	6-Q117/8-F	Cl H	402	7-Q115/9-CN	428	7-CN/8-Q174
377	9-Q117	Cl H	403	7-Q151/9-CN	429	7-CN/8-Q153
378	6-OPh	Cl H	404	7-Q138/9-CN	430	7-CN/8-Q158
379	9-OMe	Cl H	405	7-Q140/9-CN	431	7-CN/8-CO ₂ H
380	7-CN/8-F	Cl F	406	7-Q137/9-CN	432	8-CN/7-Q174
381	9-CN/8-F	Cl H	407	9-Q115/7-CN	433	8-CN/7-Q153
382	7-CN/9-F	Cl H	408	9-Q151/7-CN	434	8-CN/7-Q158
383	7-CN/8-OMe	Cl H	409	9-Q138/7-CN	435	8-CN/7-CO ₂ H
384	9-CN/8-OMe	Cl F	410	9-Q140/7-CN	436	9-CN/7-Q174
385	7-CN/8-meoet	Cl H	411	9-Q137/7-CN	437	9-CN/7-Q153
386	7-CN/8-f2etoet	Cl F	412	9-Q175/7-CN	438	9-CN/7-Q158
387	9-CN/7-OMe	Cl H	413	7-Q175/9-CN	439	9-CN/7-CO ₂ H
388	9-CN/7-meomet	Cl F	414	7-Q175/8-CN	440	7-CN/9-Q174
389	9-CN/8-meomet	Cl H	415	8-Q175/9-CN	441	7-CN/9-Q153
390	7-CN/8-O(i-Pr)	Cl F	416	7-CN/8-CN	442	7-CN/9-Q158



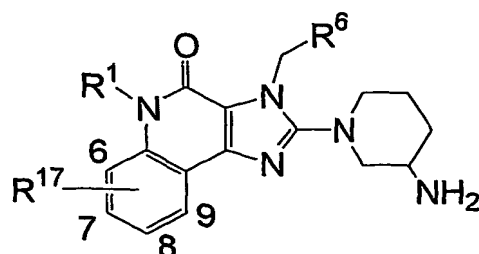
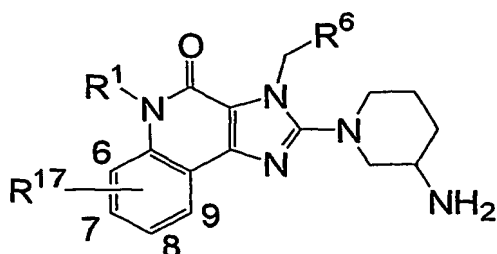
No.	R ¹⁷	No.	R ¹⁷
443	7-CN/9-CO ₂ H	469	7-Q136
444	7-CN/8-Q174	470	7-Q137
445	7-CN/8-Q153	471	7-Q138
446	7-CN/8-Q158	472	7-Q181
447	7-CN/8-CO ₂ H	473	7-Q182
448	7-Q174	474	7-Q183
449	7-Q175	475	7-Q184
450	7-Q176	476	7-Q185
451	7-Q177	477	7-Q186
452	7-Q178	478	8-Q136
453	7-Q179	479	8-Q137
454	7-Q180	480	8-Q138
455	8-Q174	481	8-Q181
456	8-Q175	482	8-Q182
457	8-Q176	483	8-Q183
458	8-Q177	484	8-Q184
459	8-Q178	485	8-Q185
460	8-Q179	486	8-Q186
461	8-Q180	487	7-CN/9-f2etoet
462	9-Q174	488	7-CN/9-OEt
463	9-Q175	489	7-Q158/9-OCHF ₂
464	9-Q176	490	7-Q174/9-OCHF ₂
465	9-Q177	491	7-CO ₂ H/9-OCHF ₂
466	9-Q178	492	7-OCHF ₂ /9-CO ₂ H
467	9-Q179	493	7-cycpro-CH ₂ O/9-CO ₂ H
468	9-Q180	494	7-CN/9-cycpro-CH ₂ O

53



No.	R ¹⁷	R ⁶
495	6-OMe	Q3
496	8-Cl	Q4
497	6-Q117	Q6
498	6-CN	Q8
499	7-Q117	Q10
500	6-Me	Q25
501	8-Q117	Q49
502	7-OEt	Q6
503	6-Me/8-CN	Q3
504	8-Me/7-OMe	Q10
505	6-Ac	Q4
506	6-Q117/8-F	Q6
507	9-Q117	Q8
508	7-OCHF ₂	Q10
509	9-OMe	Q25
510	7-CN/8-F	Q49
511	9-CN/8-F	Q6
512	7-CN/9-F	Q3
513	7-CN/8-OMe	Q4
514	9-CN/8-OMe	Q6
515	7-CN/8-meoet	Q8
516	7-CN/8-f2etoet	Q10
517	9-CN/7-OMe	Q25
518	9-CN/7-meomet	Q49
519	9-CN/8-meomet	Q6
520	7-CN/8-O(i-Pr)	Q6

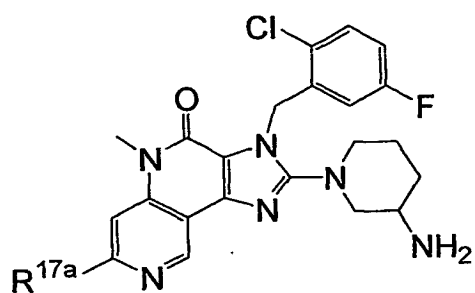
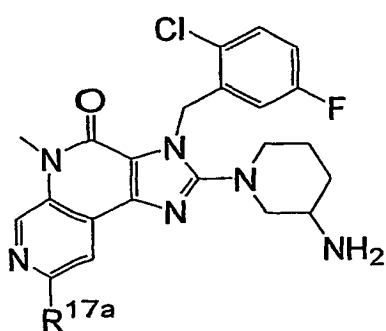
No.	R ¹⁷	R ⁶
521	6-OMe	Q3
522	8-Cl	Q4
523	6-Q117	Q6
524	6-CN	Q8
525	7-Q117	Q10
526	6-Me	Q25
527	8-Q117	Q49
528	7-OEt	Q6
529	6-Me/8-CN	Q3
530	8-Me/7-OMe	Q10
531	6-Ac	Q4
532	6-Q117/8-F	Q6
533	9-Q117	Q8
534	6-OPh	Q10
535	9-OMe	Q25
536	7-CN/8-F	Q49
537	9-CN/8-F	Q6
538	7-CN/9-F	Q3
539	7-CN/8-OMe	Q4
540	9-CN/8-OMe	Q6
541	7-CN/8-meoet	Q8
542	7-CN/8-f2etoet	Q10
543	9-CN/7-OMe	Q25
544	9-CN/7-meomet	Q49
545	9-CN/8-meomet	Q6
546	7-CN/8-O(i-Pr)	Q6



No.	R ¹⁷	R ¹	R ⁶
547	6-CO ₂ H	Q70	Q3
548	7-CO ₂ H	Q71	Q4
549	7-CO ₂ H/8-OH	Me	Q4
550	7-CO ₂ H/8-OMe	Q82	Q4
551	7-CO ₂ H/8-OEt	Me	Q4
552	7-CO ₂ H/8-F	Me	Q6
553	7-CO ₂ H/9-F	Me	Q6
554	7-Q117/8-OH	Q173	Q6
555	7-Q133/8-OMe	meomet	Q6
556	7-Q133/8-F	etomet	Q13
557	7-Q135/9-F	meoet	Q13
558	7-Q138	etoet	Q13
559	7-Q136	f2etoet	Q3
560	7-Q137	Q70	Q3
561	8-CO ₂ H	Q71	Q4
562	8-CO ₂ H/7-OH	Q79	Q4
563	8-CO ₂ H/7-OMe	Me	Q6
564	8-CO ₂ H/7-F	Q152	Q6
565	8-Q133/8-OMe	Me	Q6
566	8-Q133/8-F	Q159	Q6
567	8-Q136	Me	Q6
568	8-Q137	meomet	Q4
569	9-CO ₂ H	etomet	Q13
570	9-CO ₂ H/6-F	meoet	Q10
571	9-Q117/7-F	etoet	Q13
572	9-Q133/6F	Me	Q6

No.	R ¹⁷	R ¹	R ⁶
573	6-OMe	Q70	Q3
574	8-Cl	Q71	Q4
575	6-Q117	Q79	Q6
576	6-CN	Q82	Q8
577	7-Q117	Q152	Q10
578	6-Me	Q156	Q25
579	8-Q117	Q159	Q49
580	7-OEt	Q173	Q6
581	6-Me/8-CN	meomet	Q3
582	8-Me/7-OMe	etomet	Q10
583	6-Ac	meoet	Q4
584	6-Q117/8-F	etoet	Q6
585	9-Q117	f2etoet	Q8
586	6-OPh	Q70	Q10
587	9-OMe	Q71	Q25
588	7-CN/8-F	Q79	Q49
589	9-CN/8-F	Q82	Q6
590	7-CN/9-F	Q152	Q3
591	7-CN/8-OMe	Q156	Q4
592	9-CN/8-OMe	Q159	Q6
593	7-CN/8-meomet	Q173	Q8
594	7-CN/8-f2etoet	meomet	Q10
595	9-CN/7-OMe	etomet	Q25
596	9-CN/7-meomet	meoet	Q49
597	9-CN/8-meomet	etoet	Q6
598	7-CN/8-O(i-Pr)	f2etoet	Q6

55

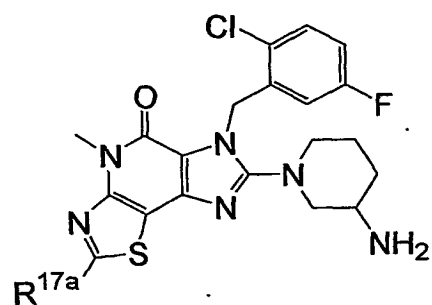
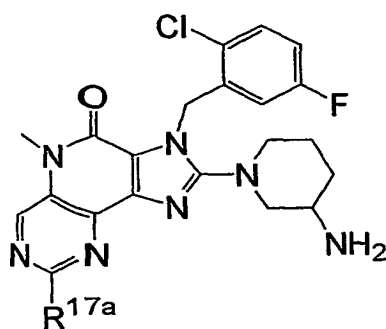


No.	R ^{17a}
-----	------------------

599	CO ₂ H
600	Q133
601	Q135
602	Q174
603	Q175
604	Q207
605	CN

No.	R ^{17a}
-----	------------------

606	CO ₂ H
607	Q133
608	Q135
609	Q174
610	Q175
611	Q207
612	CN



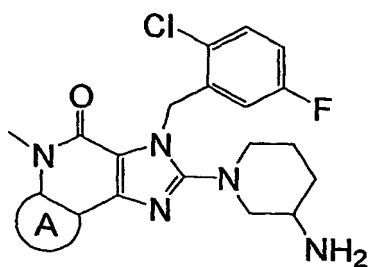
No.	R ^{17a}
-----	------------------

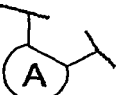
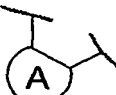
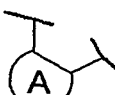
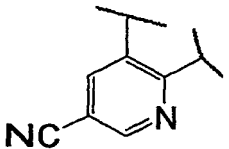
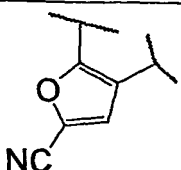
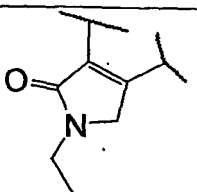
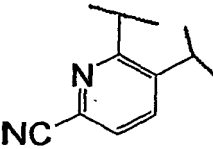
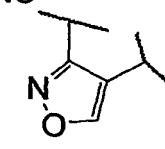
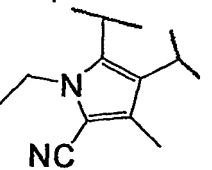
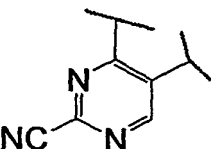
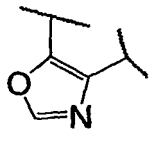
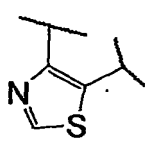
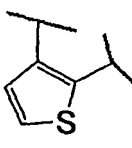
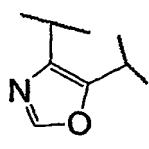
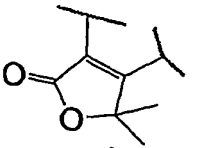
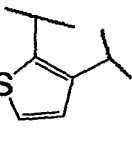
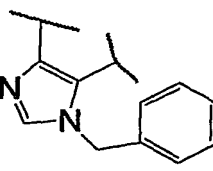
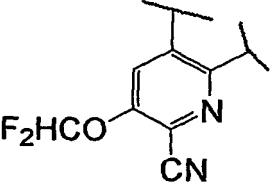
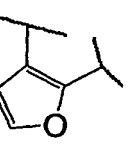
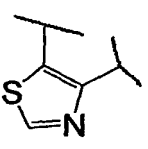
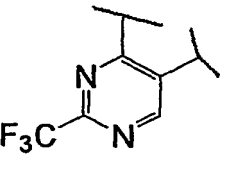
613	CO ₂ H
614	Q133
615	Q135
616	Q174
617	Q175
618	Q207
619	CN

No.	R ^{17a}
-----	------------------

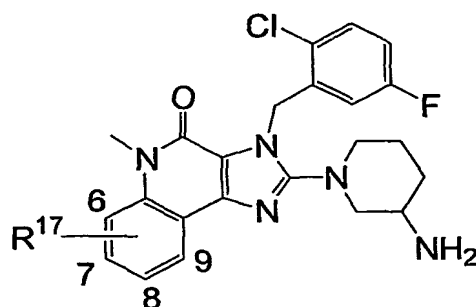
620	CO ₂ H
621	Q133
622	Q135
623	Q174
624	Q175
625	Q207
626	CN

56

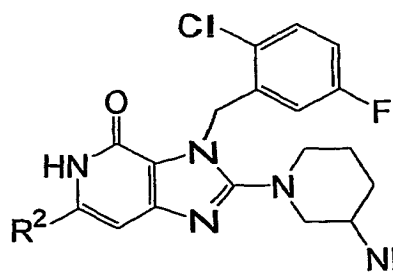


No.		No.		No.	
627		633		639	
628		634		640	
629		635		641	
630		636		642	
631		637		643	
632		638		644	

57

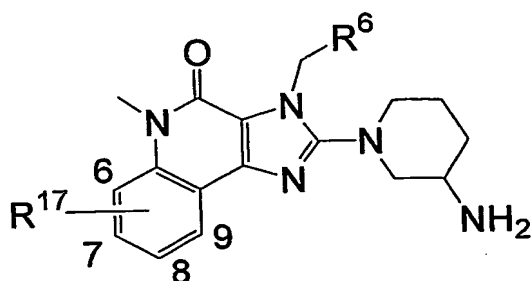


No.	R ¹⁷	No.	R ²
645	7-f2etoet/9-CO ₂ H	670	7-CN/9-Q193
646	7-O(i-Pr)/9-CO ₂ H	671	7-Q135/9-Q193
647	7-f2meomet/9-CO ₂ H	672	7-CF ₃ /9-Q193
648	7-f2etomet/9-CO ₂ H	673	7-Q194
649	7-OEt/9-CO ₂ H	674	7-Q195
650	7-etomet/9-CO ₂ H	675	7-Q196
651	7-OMe/9-CO ₂ H	676	7-Q194/9-CN
652	7-Q187	677	7-Q195/9-CN
653	8-Q187	678	7-Q196/9-CN
654	7-Q188	679	7-Q197
655	7-Q189	680	7-Q198
656	7-Q190	681	7-Q199
657	7-Q172	682	7-Q200
658	8-Q172	683	7-Q201
659	7-CF ₃ /9-CO ₂ H	684	7-Q202
660	9-CF ₃ /7-CO ₂ H	685	7-Q203
661	8-CF ₃ /7-CO ₂ H	686	7-Q204
662	6-F/8-F/9-F/7-CO ₂ H	687	7-Q205
663	7-Q134/9-CO ₂ H	688	7-Q206
664	7-Q191	689	7-Q198/9-CO ₂ H
665	7-Q192	690	7-Q203/9-CO ₂ H
666	8-Q191	691	7-Q199/9-CN
667	8-Q192	692	7-Q200/9-CN
668	7-Q182/9-CO ₂ H	693	7-Q201/9-CN
669	9-Q182/7-CN	694	7-Q206/9-CN

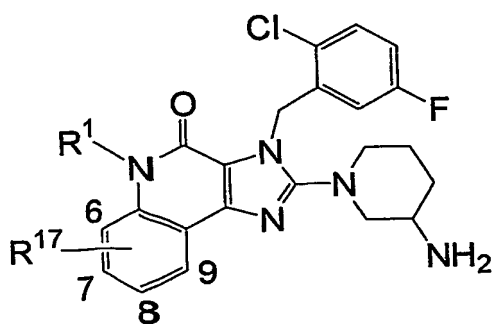


No.	R ²	No.	R ²	No.	R ²
695	Q153	701	Q179	707	Q189
696	Q174	702	Q180	708	Q190
697	Q175	703	Q163	709	Q191
698	Q176	704	Q164	710	Q192
699	Q177	705	Q187	711	Q207
700	Q178	706	Q188		

59

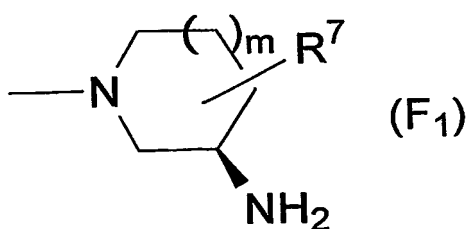


No.	R ¹⁷	R ⁶	No.	R ¹⁷	R ⁶
712	7-Q138/6-F	Q3	735	8-Q140/9-F	Q5
713	7-Q138/8-F	Q4	736	8-Q159/7-CN	Q10
714	7-Q159/8-OMe	Q6	737	9-Q137/6-F	Q13
715	7-Q162/8-CN	Q8	738	9-Q137/8-OMe	Q4
716	7-Q137/8-F	Q10	739	9-Q151/7-OMe	Q4
717	7-Q137/8-OMe	Q13	740	9-Q152/7-F	Q10
718	7-Q137/6,8-F	Q3	741	9-Q158/8-F	Q13
719	7-Q140/8-F	Q4	742	7-Q207/8-F	Q13
720	7-Q140/9-F	Q5	743	7-Q207/9-F	Q13
721	7-Q151/6-F	Q10	744	7-Q207/9-CN	Q13
722	7-Q151/9-CN	Q13	745	7-Q207/9-CO ₂ H	Q13
723	7-Q152/8-OMe	Q4	746	7-Q207/9-OMe	Q13
724	7-Q152/9-F	Q4	747	8-Q207/7-F	Q13
725	7-Q158/8-F	Q10	748	8-Q207/9-F	Q13
726	7-Q158/9-F	Q13	749	8-Q207/9-CN	Q13
727	8-Q138/6-F	Q3	750	8-Q207/9-OMe	Q13
728	8-Q138/7-F	Q4	751	7-CO ₂ H/9-CO ₂ H	Q13
729	8-Q137/7-OMe	Q6	752	8-CO ₂ H/7-F	Q13
730	8-Q140/7-CN	Q8	753	8-CO ₂ H/9-F	Q13
731	8-Q165/7-F	Q10	754	8-CO ₂ H/9-OMe	Q13
732	8-Q151/7-OMe	Q13	755	8-CO ₂ H/9-CN	Q13
733	8-Q152/6-F	Q3	756	7-CO ₂ H/9-OMe	Q13
734	8-Q158/8-F	Q4	757	8-Q207/7-CN	Q13



No.	R ¹⁷	R ¹	No.	R ¹⁷	R ¹
758	7-CN	Q138	764	7-CN	Q151
759	7-CN/8-F	Q138	765	7-CN/8-F	Q158
760	7-CN/9-OMe	Q138	766	7-CN/9-OMe	Q151
761	7-CN/8-F	Q136	767	7-CN/9-OMe	Q158
762	7-CN	Q137	768	7-CN/9-OMe	Q115
763	7-CN/8-F	Q115			

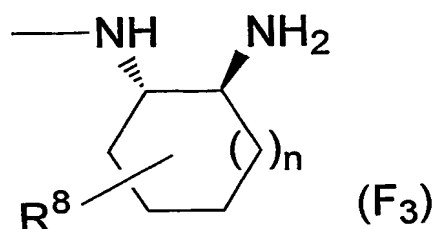
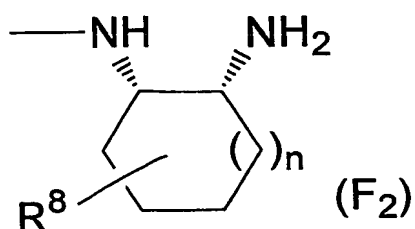
上記の化合物番号 1～768 の化合物において、項 [1] 記載の Y-NH₂ に相当する部分が、無置換もしくは置換の 3-アミノピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の 3-アミノピペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の (3-アミノ)ヘキサヒドロアゼピン-1-イル基である場合は、3 位アミノ基が下記式 (F₁) で表される絶対配置を有する二環性ピラゾール誘導体が、より好ましい。



(式中、m および R⁷ は項 [1] 記載と同義である。)

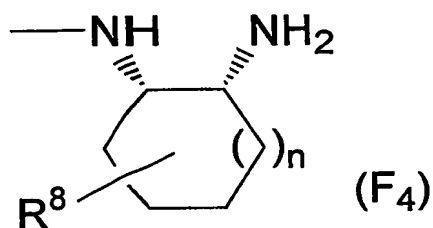
また、上記の化合物番号 1～768 の化合物において、項 [1] 記載の Y-NH₂ に相当する部分が、無置換もしくは置換の (2-アミノシクロアルキル) アミノ基である場合は、1 位および 2 位アミノ基が下記式 (F₂) または式 (F₃) で表される絶対配置を有する化合物が、より好ましい。

61



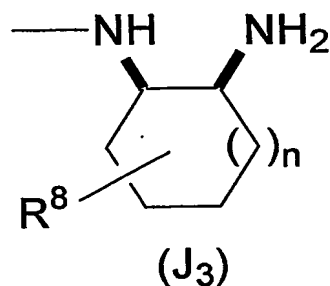
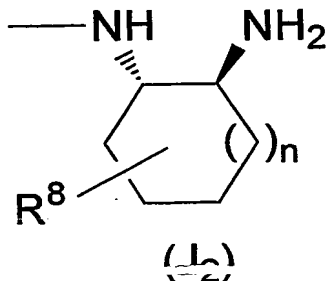
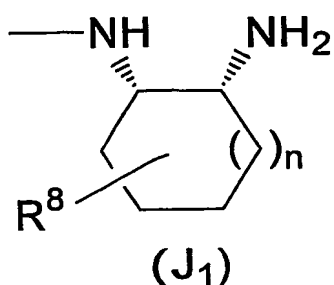
(式中、n および R⁸ は項 [1] 記載と同義である。)

また、1 位および 2 位アミノ基が下記式 (F₄) で表される絶対配置を有する化合物がさらに好ましい。



(式中、n および R⁸ は項 [1] 記載と同義である。)

10 なお、以下の記載中、式 (J₁) および式 (J₂) のように結合を実線および破線のくさび形で表記した場合はアミノ基の絶対配置を表し、式 (J₃) のように結合を太線で表記した場合はアミノ基の相対配置 (例えば式 (J₃) は (±)-cis 体を表す) を表すものとする。



(式中、n および R⁸ は項 [1] 記載と同義である。)

15 上記の化合物番号 1 ~ 768 の化合物において、項 [1] 記載の R¹、R² および R⁴ に相当する部分またはその部分構造が、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいシクロアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」または「置換されてもよいアラールキルオキシカルボニル基」

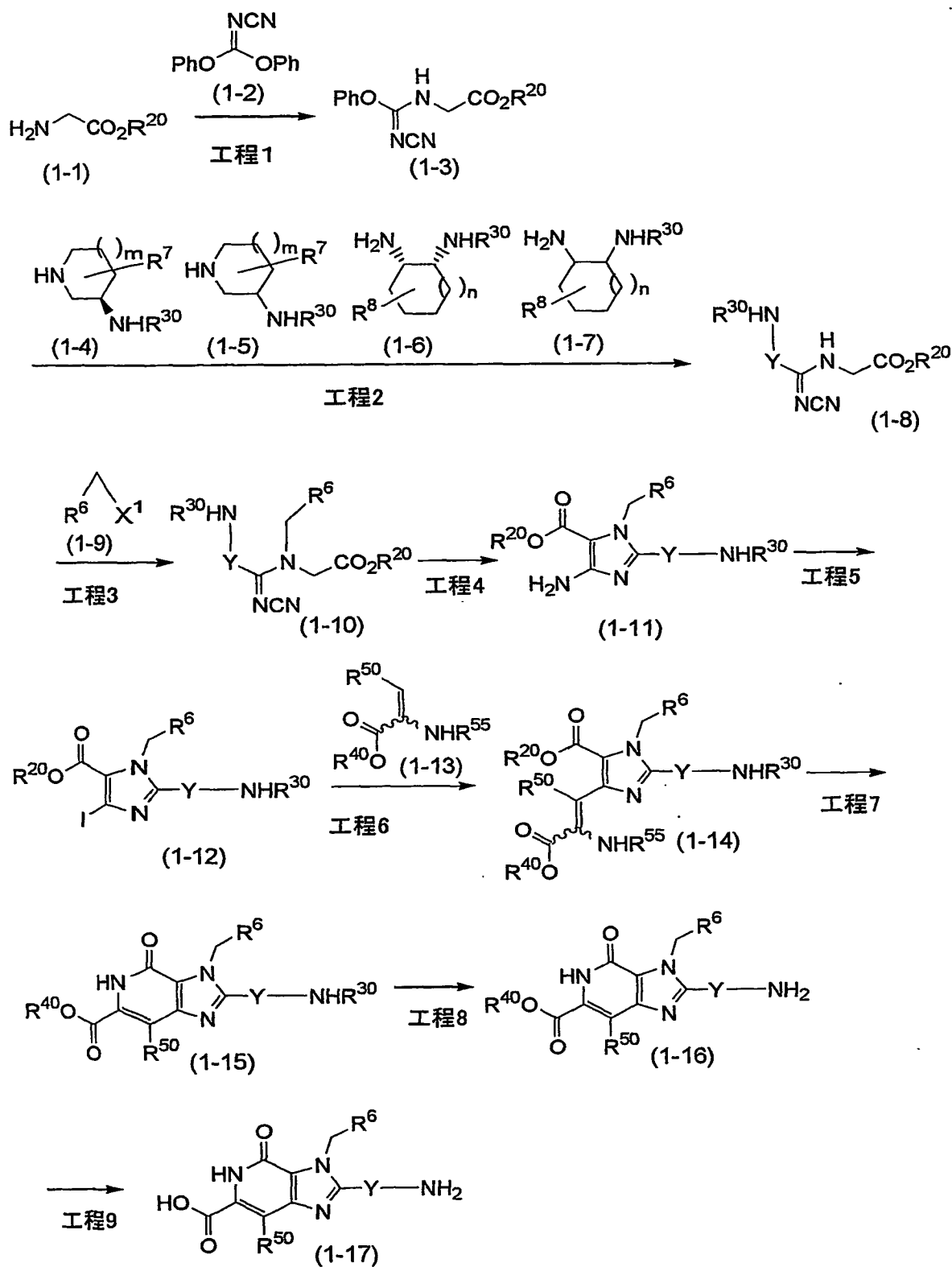
ル基」である化合物は、生体内における生理条件下、酵素による酸化、還元、加水分解等、あるいは胃酸等による加水分解により、当該置換基が、それぞれ「カルボキシ基」に変化することもある。

以下に、本発明における式 (I) で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

- B o c : tert-ブ トキシカルボニル基
5 C b z : ベンジルオキシカルボニル基
TMS : トリメチルシリル基
TBS : tert-ブチルジメチルシリル基
SEM : 2-[(トリメチルシリル) エトキシ]メチル基
A c : アセチル基
10 M e : メチル基
E t : エチル基
P r : プロピル基
i - P r : イソプロピル基
B u : ブチル基
15 i - B u : イソブチル基
t - B u : t-ブチル基
P h : フェニル基
B n : ベンジル基
M s : メタンスルホニル基
20 T F A : トリフルオロ酢酸
- 式 (I) で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

製造法 1

- 25 式 (I) で表される化合物のうち、式 (1-17) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 m 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および Y は前記記載と同義であり、 X^1 は、脱

離基（例えば、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシ等）を表し、 R^{20} はメチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはベンジルを表し、 R^{30} はBocまたはCbzを表し、 R^{40} はメチルまたはエチルを表し、 R^{50} は、水素原子、メチル、またはエチルを表し、 R^{55} は、アセチルまたはベンゾイルを表す。]

1) 工程1

文献（例えばBioorg. Med. Chem. Lett. 12, 653 (2002)、Chem. Pharm. Bull. 45, 2005 (1997)、Tetrahedron Letters 39, 7983 (1998)、Tetrahedron 46, 7803 (1990)、Tetrahedron Letters 32, 691 (1991)、Tetrahedron 51, 5369 (1995)、J. Med. Chem. 38, 3236 (1995) およびJ. Heterocycl. Chem. 24, 275 (1987)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（1-1）から化合物（1-3）を製造することができる。

2) 工程2

下記に示すAまたはBの方法により、化合物（1-3）から化合物（1-8）を製造することが出来る。

A：化合物（1-8）は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物（1-3）を化合物（1-4）または化合物（1-5）と反応させることにより製造することができる。添加物としては、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、塩基としては、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンまたは1-メチルピペリジン等が挙げられ、好適にはジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物（1-3）に対し通常1~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えばアルコール系溶媒（エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等）、エーテル系溶媒（1,4-ジオキサン等）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約200℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。

B：化合物（1-8）は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物（1-3）を化合物（1-6）または化合物（1

ー7)と反応させることにより製造することができる。添加物としては、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、塩基としては、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンまたはN-メチルモルホリン等が挙げられ、好適にはジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量としては、

- 5 化合物(1-3)に対し通常1~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えばN-メチル-2-ピペリドン、N-メチル-2-ピロリジノン、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好適には、N-メチル-2-ピペリドンまたはN-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。反
- 10 応温度としては、約50℃~約200℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。

3) 工程3

- 化合物(1-10)は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-8)を化合物(1-9)と反応させることにより製造することができる(例えばJ. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 13, 1833 (1999)およびJ. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等参照)。化合物(1-9)の使用量としては、式(1-8)の化合物に対して通常1~3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、または水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-8)に対して通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約120℃の範囲から選択することができる。
- 15
- 20
- 25

また、化合物(1-10)の製造において、一般にR⁶CH₂基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

30

4) 工程4

文献(例えばWO 02/068420等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-10)から化合物(1-11)を製造することができる。

) 工程5

- 5 文献(例えばWO 99/8、Tetrahedron Letters 38, 7963 (1997)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 543 (2002)、Heterocycles 57, 123 (2002)、Tetrahedron Letters 41, 9957 (2000) およびTetrahedron Letters 42, 2201 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-11)から化合物(1-12)を製造することができる。

10 6) 工程6

文献(例えば Tetrahedron Letters 43, 5079 (2002) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-12)から化合物(1-14)を製造することができる。

7) 工程7

- 15 化合物(1-15)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-14)を反応させることにより製造することができる。添加物としては、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、塩基としては、例えば水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはt-ブトキシカリウム等)等が挙げられ、好適には、ナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-14)に対し通常1~大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えばアルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン等)
- 20
- 25 、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約100℃の範囲から選択することができる。

8) 工程8

- 30 R^{30} が Boc である化合物(1-15)の場合、化合物(1-16)は、不活性溶媒中、酸の存在下、化合物(1-15)の Boc 基を脱保護することにより製造することができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、またはトリフルオロ酢酸等

が挙げられ、好適には塩酸またはトリフルオロ酢酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物(1-15)に対し通常1〜大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素系溶媒(ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルム等)、エーテル系溶媒(1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-20℃〜約30℃の範囲から選択することができる。

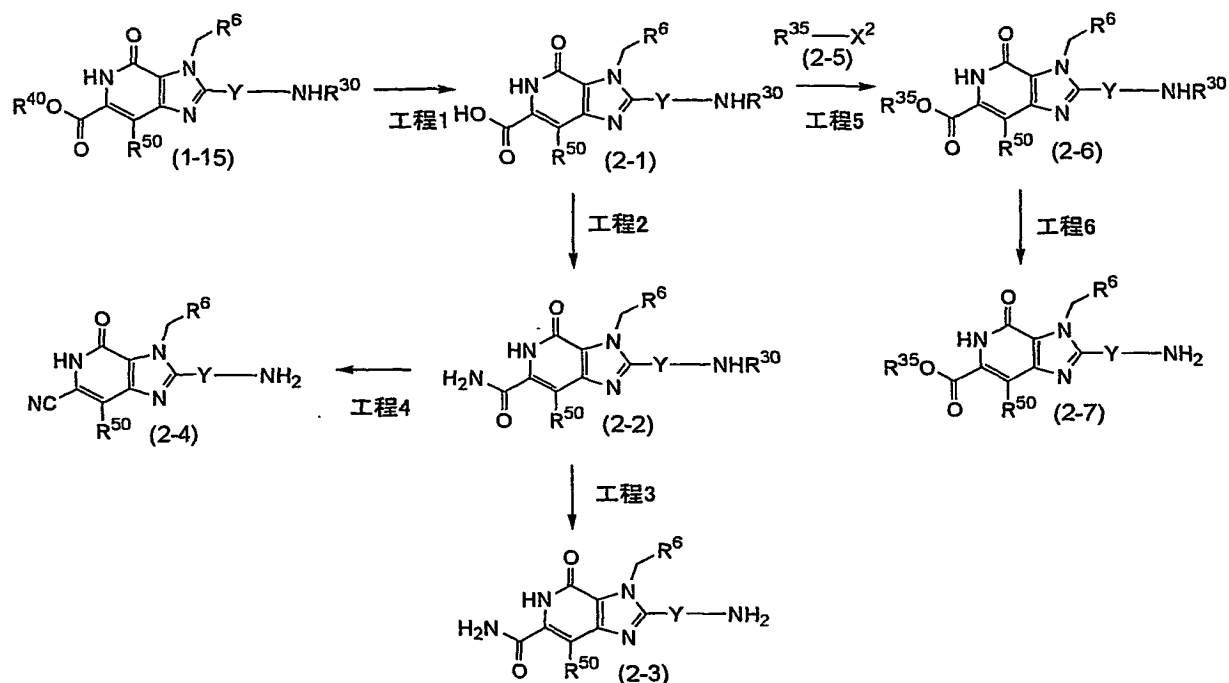
R³⁰がCbzの場合、文献(例えばJ. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)、Tetrahedron Lett. 41, 3029 (2000) およびTetrahedron Lett. 36, 8677 (1995)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-15)から化合物(1-16)を製造することができる。

9) 工程9

文献(例えば、J. Org. Chem. 61, 215 (1996)、J. Org. Chem. 61, 9437 (1996)およびJ. Org. Chem. 59, 6147 (1994)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-16)から化合物(1-17)を製造することができる。

製造法2

式(I)で表される化合物のうち、式(2-3)、式(2-4)および式(2-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R⁶、R³⁰、R⁴⁰、R⁵⁰ およびYは、前記記載と同義であり、R³⁵ OC(O)は、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」、または「エステル化されたカルボキシ基」を表し、X²は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、メタンスルホンイルオキシ、トリフルオロメタンスルホンイルオキシ、またはp-トルエンスルホンイルオキシ等）を表す。]

1) 工程1

- 10 製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-15)から化合物(2-1)を製造することができる。

2) 工程2

- 文献（例えば、Heterocycles 53, 797 (2000)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 739 (1997)およびOrg. Prep. Proced. Int. 26, 429 (1994) 等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(2-1)から化合物(2-2)を製造することができる。

本工程において、化合物(2-2)のBoc基が脱保護された化合物(2-3)が生成した場合には、文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd

Edition (John Wiley & Sons, Inc.)など)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(2-3)から化合物(2-2)を製造することができる。

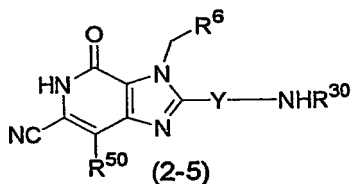
3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2-2)から化合物(2-3)を製造することができる。

4) 工程4

文献(例えば、Tetrahedron Lett 38, 1241 (1997)およびSynth. Commun. 22, 2811 (1992)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(2-2)から化合物(2-4)を製造することができる。

10 本工程において、化合物(2-4)が R^{30} で保護された式



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{50} およびYは、前記記載と同義である。]で表される化合物(2-5)が生成した場合には、製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2-5)から化合物(2-4)を製造することができる。

5) 工程5

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2-1)から化合物(2-6)を製造することができる。化合物(2-5)は、市販の試薬を用いるか、文献(例えば、WO 03/027098、WO 00/06581、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

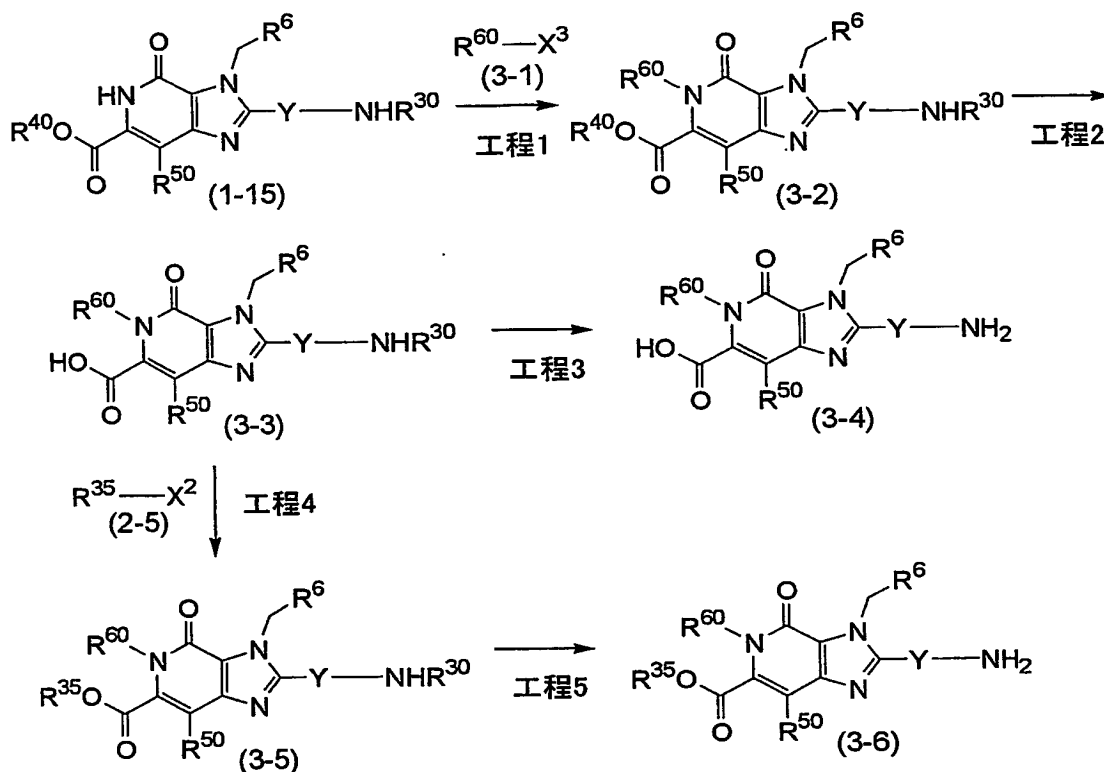
6) 工程6

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2-6)から化合物(2-7)を製造することができる。

製造法3

式(I)で表される化合物のうち、式(3-4)および式(3-6)で表される

化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{35} 、 R^{40} 、 R^{50} 、Yおよび X^2 は、前記記載と同義であり、 X^3 は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシ等）を表し、 R^{60} は、「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表す。]

1) 工程1

- 10 化合物(3-2)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(1-15)を化合物(3-1)と反応させることにより製造することができる。化合物(3-1)の使用量としては、化合物(1-15)に対して通常1~3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ(t-ブトキシカリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合
- 15

物(1-15)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には

5 N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約100℃の範囲から選択することができる。

2) 工程2

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-2)から化合物(3-3)を製造することができる。

10 3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-3)から化合物(3-4)を製造することができる。

4) 工程4

製造法2における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-3)から化合物(3-5)を製造することができる。

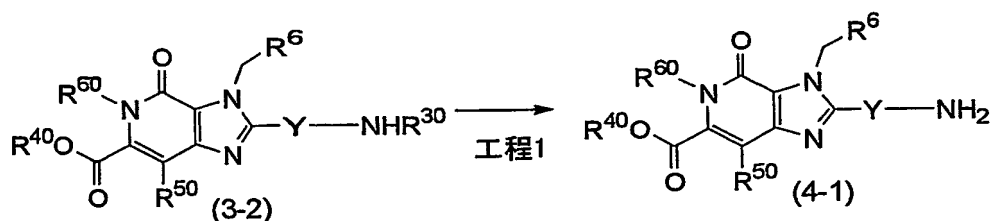
15

5) 工程5

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-5)から化合物(3-6)を製造することができる。

20 製造法4

式(I)で表される化合物のうち、式(4-1)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



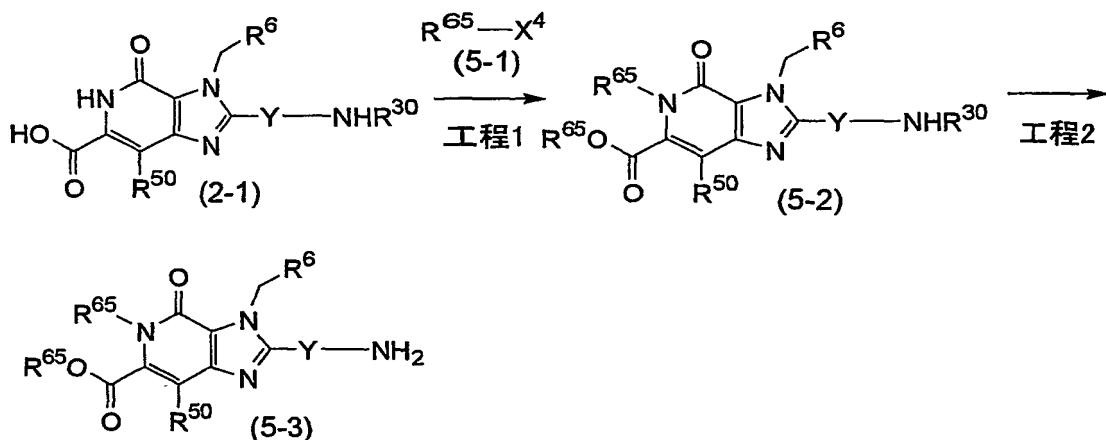
25 [式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{40} 、 R^{50} 、 R^{60} および Y は、前記記載と同義である。]

1) 工程1

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-2)から化合物(4-1)を製造することができる。

製造法5

- 5 式(I)で表される化合物のうち、式(5-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



- 10 [式中、R⁶、R³⁰、R⁵⁰およびYは、前記記載と同義であり、R⁶⁵は、「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、X⁴は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシ等）を表す。]

1) 工程1

- 15 製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2-1)から化合物(5-2)を製造することができる。

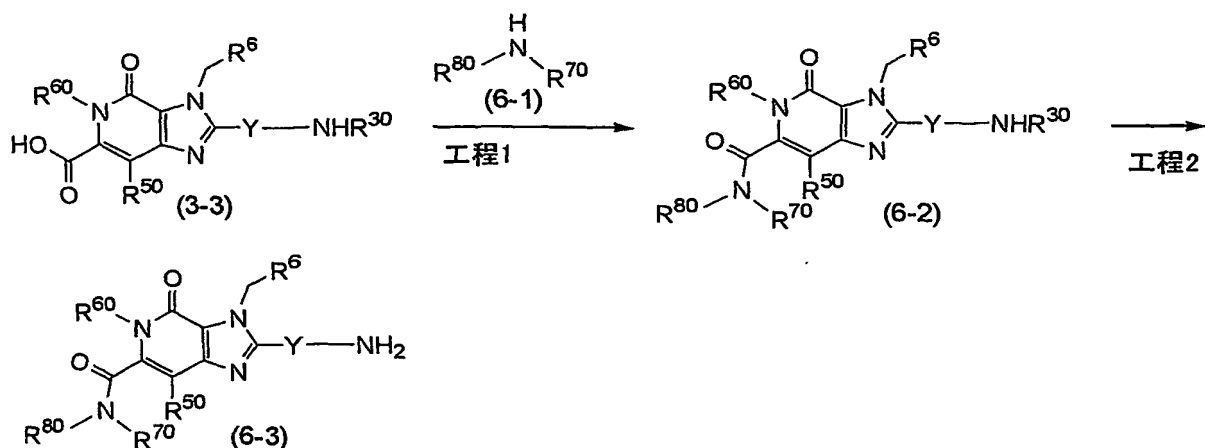
2) 工程2

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(5-2)から化合物(5-3)を製造することができる。

製造法6

式(I)で表される化合物のうち、式(6-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

74



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{50} 、 R^{60} および Y は、前記記載と同義であり、 R^{80} 、 R^{70} 、 $NC(O)$ は、「置換されてもよいカルバモイル基」を表す。]

5 1) 工程1

文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (3-3) から化合物 (6-2) を製造することができる。

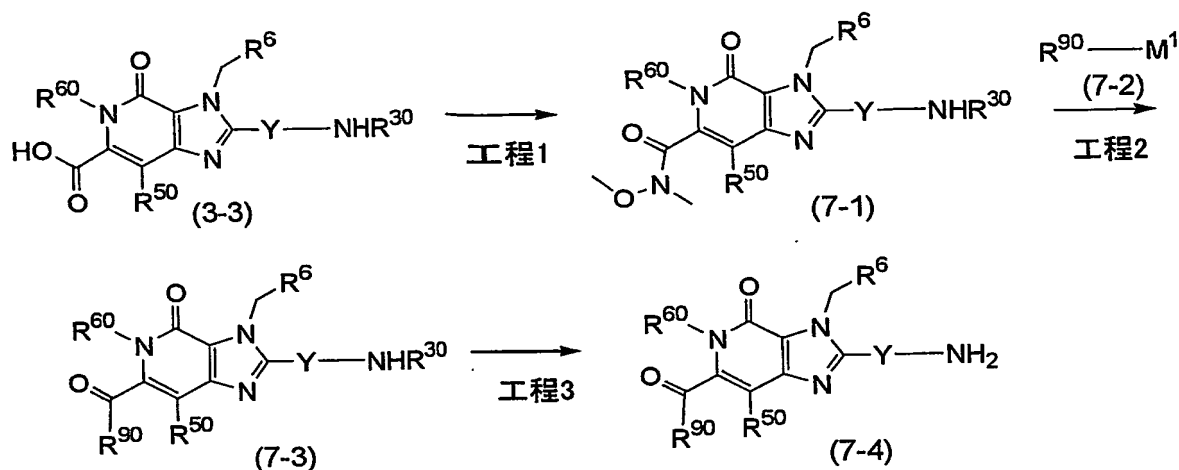
2) 工程2

- 10 製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (6-2) から化合物 (6-3) を製造することができる。

製造法7

- 15 式 (I) で表される化合物のうち、式 (7-4) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

75



[式中、R⁶、R³⁰、R⁵⁰、R⁶⁰およびYは、前記記載と同義であり、M¹は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムブロマイドを表し、C
5 (O) R⁹⁰は、「置換されてもよいアルキルカルボニル基」、「置換されてもよいアロイル基」、または「置換されてもよいヘテロアリアルカルボニル基」を表す。]

1) 工程1～工程2

文献(例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Tetrahedron Lett
10 ers 42, 8955 (2001)、Synthesis 1852 (2000)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Tetrahedron Letters 42, 5609 (2001)、Synthesis 2239 (2001)、Synlett 5, 715 (2002)、J. Org. Chem. 67, 5032 (2002)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001)およびTetrahedron Letters 42, 3763 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-3)から化合物(7-3)を製造することができる。
15 化合物(7-2)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

2) 工程3

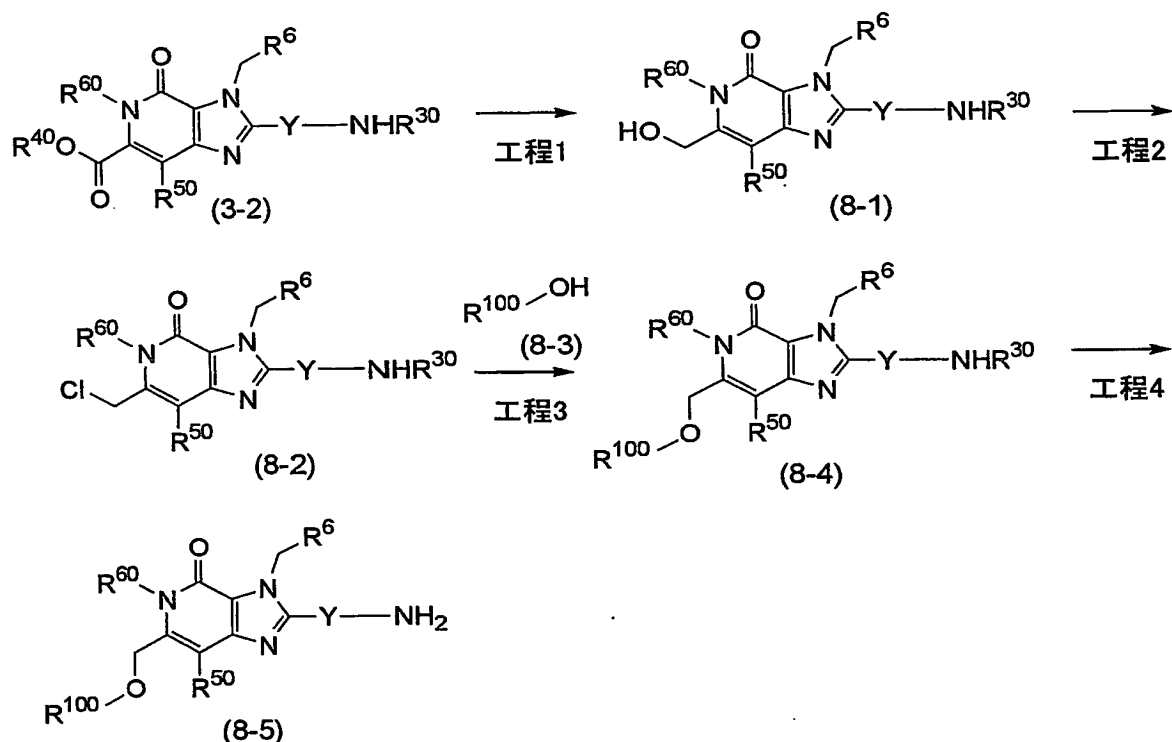
製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-3)から化合物(7-4)を製造することができる。

20

製造法8

式(I)で表される化合物のうち、式(8-5)で表される化合物またはその塩

は、例えば下記に示される方法によって製造される。



式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{40} 、 R^{50} 、 R^{60} および Y は、前記記載と同義であり、 $R^{100}O$ は、「置換されてもよいアルキル基」における置換基として示される「置換されてもよいアリールオキシ基」または「置換されてもよいアルコキシ基」を表す。]

1) 工程1

実験化学講座(日本化学会編、丸善)20巻、22巻等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-2)から化合物(8-1)を製造することができる。

2) 工程2

実験化学講座(日本化学会編、丸善)19巻等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-1)から化合物(8-2)を製造することができる。

3) 工程3

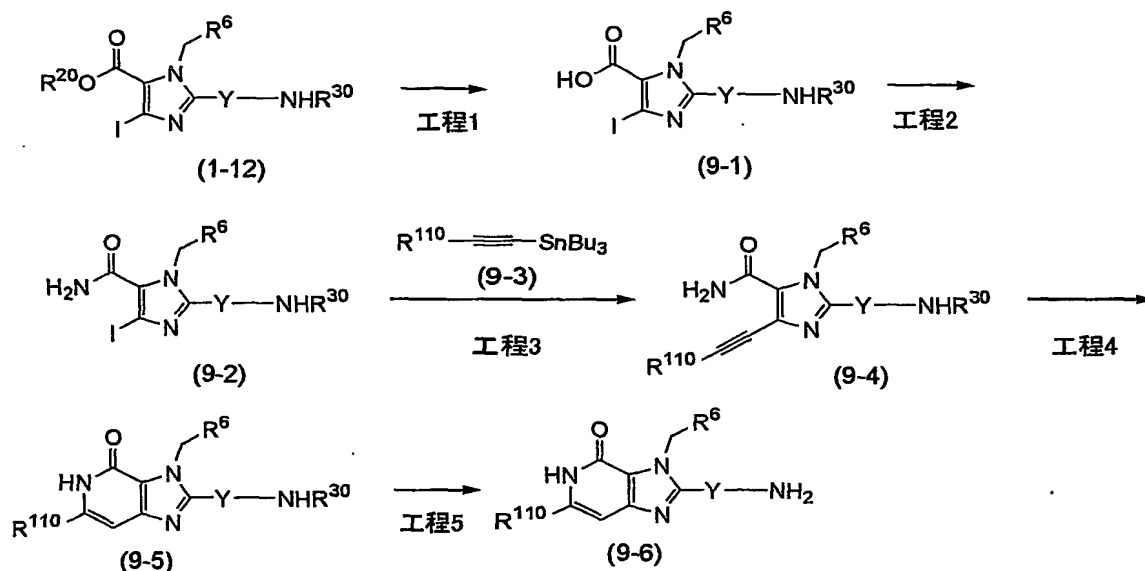
実験化学講座(日本化学会編、丸善)20巻等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-2)から化合物(8-4)を製造することができる。

4) 工程4

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-4)から化合物(8-5)を製造することができる。

製造法9

- 5 式(I)で表される化合物のうち、式(9-6)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R⁶、R²⁰、R³⁰およびYは、前記記載と同義であり、R¹¹⁰は、水素原子、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、または「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、もしくはトリメチルシリル基を表す。]

1) 工程1

- 15 製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-12)から化合物(9-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法2における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-1)から化合物(9-2)を製造することができる。

- 20 3) 工程3~4

文献（例えば、Chem. Pharm. Bull. 44, 288 (1996)、J. Med. Chem. 34, 778 (1991)およびTetrahedron 49, 557 (1993)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（9-2）から化合物（9-5）を製造することができる。また、工程3については、文献（例えば、Chem. Rev. 103, 1979 (2003)およびChem. Rev.

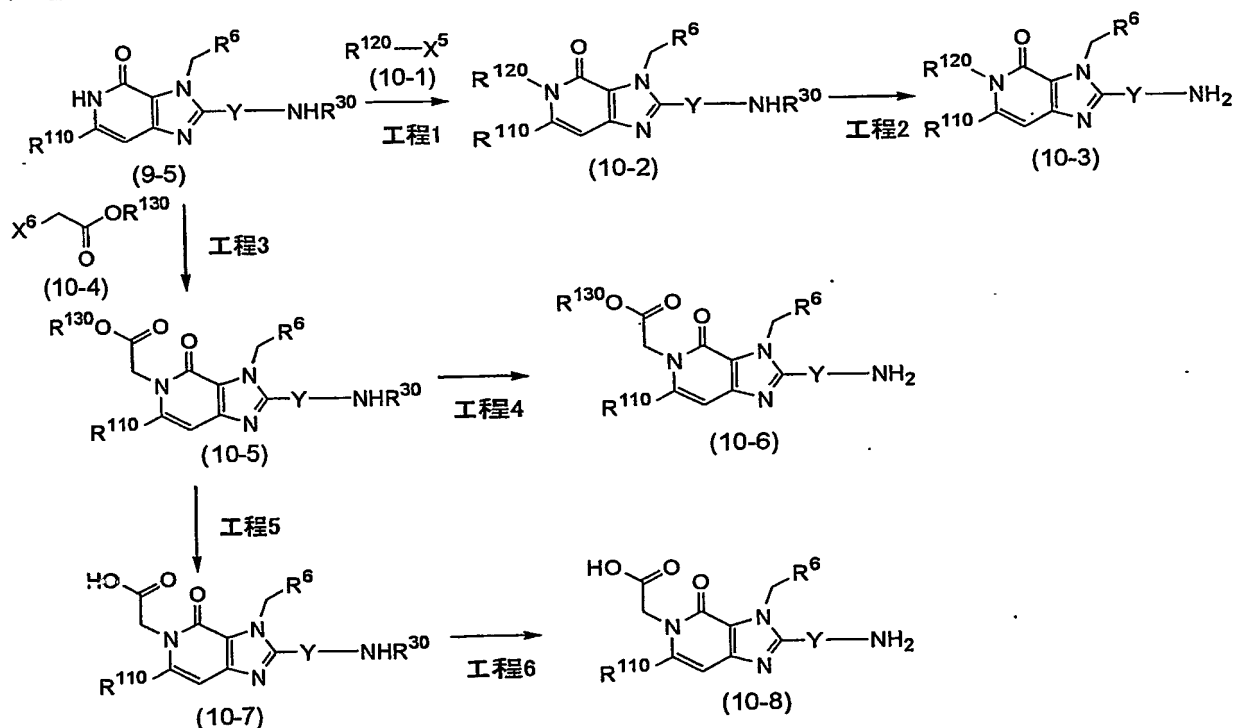
5 103, 1875 (2003)等）に記載された製造法を参考にすることもできる。

4) 工程5

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（9-5）から化合物（9-6）を製造することができる。

10 製造法10

式（I）で表される化合物のうち、式（10-3）、式（10-6）および式（10-8）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{110} および Y は、前記記載と同義であり、 R^{120} は、メチル、エチル、プロピル、または2-プロピルを表し、 R^{130} は、メチルまたはエチルを表し、 X^5 および X^6 は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタ

ンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシ等)を表す。]

1) 工程1

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-5)から化合物(10-2)を製造することができる。

2) 工程2

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-2)から化合物(10-3)を製造することができる。

3) 工程3

10 製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-5)から化合物(10-5)を製造することができる。

4) 工程4

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-5)から化合物(10-6)を製造することができる。

15 5) 工程5

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-5)から化合物(10-7)を製造することができる。

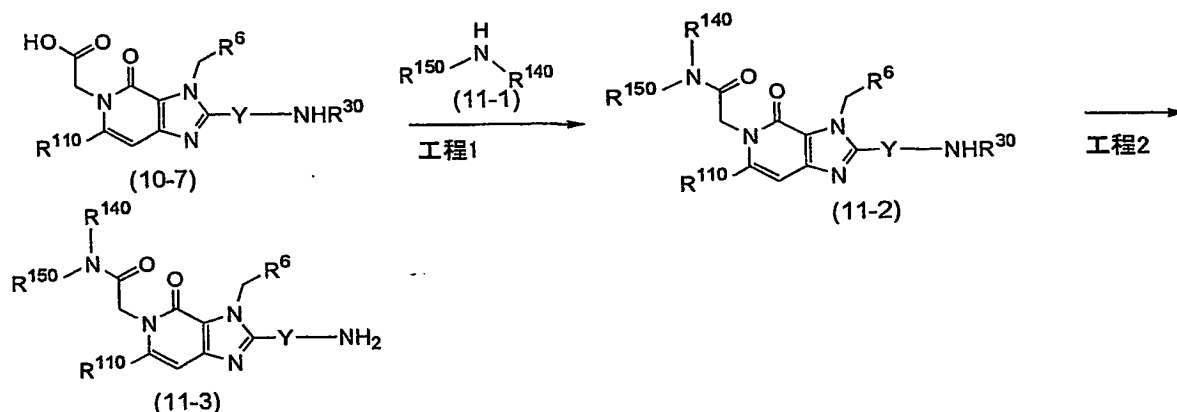
6) 工程6

20 製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-7)から化合物(10-8)を製造することができる。

製造法11

式(I)で表される化合物のうち、式(11-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

80



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{110} および Y は、前記記載と同義であり、 R^{140} R^{150} $NC(O)$ は、「置換されてもよいアルキル基」における置換基として示される「置換されてもよいカルバモイル基」を表す。]

1) 工程1

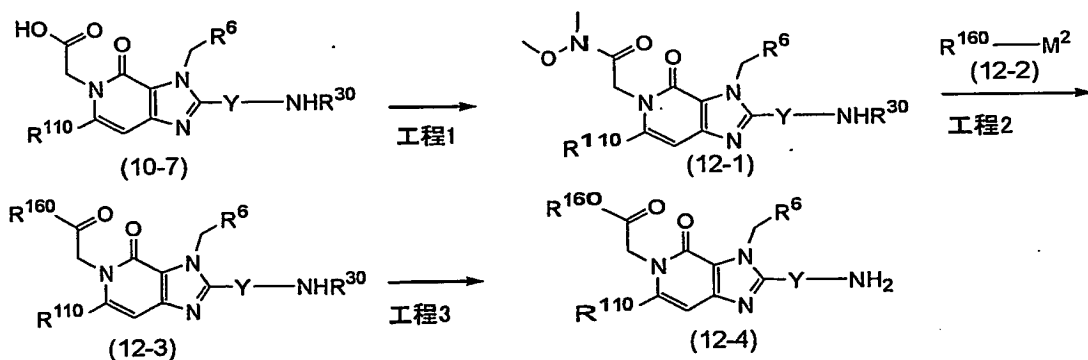
製造法6における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-7)から化合物(11-2)を製造することができる。

2) 工程2

10 製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(11-2)から化合物(11-3)を製造することができる。

製造法12

式(I)で表される化合物のうち、式(12-4)で表される化合物またはその
15 塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{110} および Y は、前記記載と同義であり、 M^2 は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムブロマイドを表し、 $C(O)R^{160}$ は、「置換されてもよいアルキル基」の置換基として示される「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよい含窒素ヘテロアリアルカルボニル基」を表す。]

1) 工程1～工程2

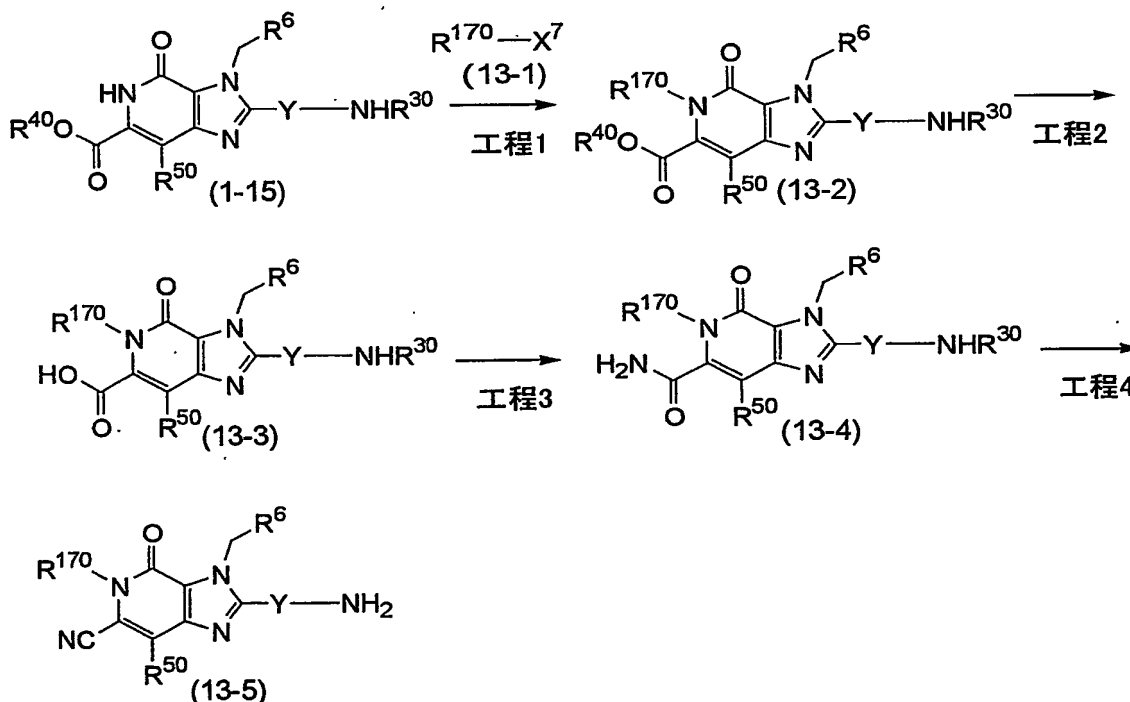
製造法7における工程1～工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-7)から化合物(12-3)を製造することができる。化合物(12-2)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

2) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-3)から化合物(12-4)を製造することができる。

15 製造法13

式(I)で表される化合物のうち、式(13-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{40} 、 R^{50} および Y は、前記記載と同義であり、 R^{170} は、「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、 X^7 は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、または p -トルエンスルホニルオキシ等）を表す。]

1) 工程 1

製造法 3 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-15) から化合物 (13-2) を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 1 における工程 9 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-2) から化合物 (13-3) を製造することができる。

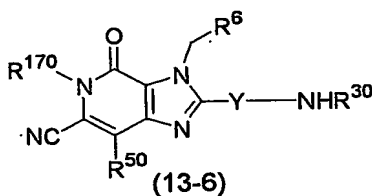
3) 工程 3

製造法 2 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-3) から化合物 (13-4) を製造することができる。

4) 工程 4

製造法 2 における工程 4 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-4) から化合物 (13-5) を製造することができる。

本工程において、化合物 (13-5) が R^{30} で保護された式

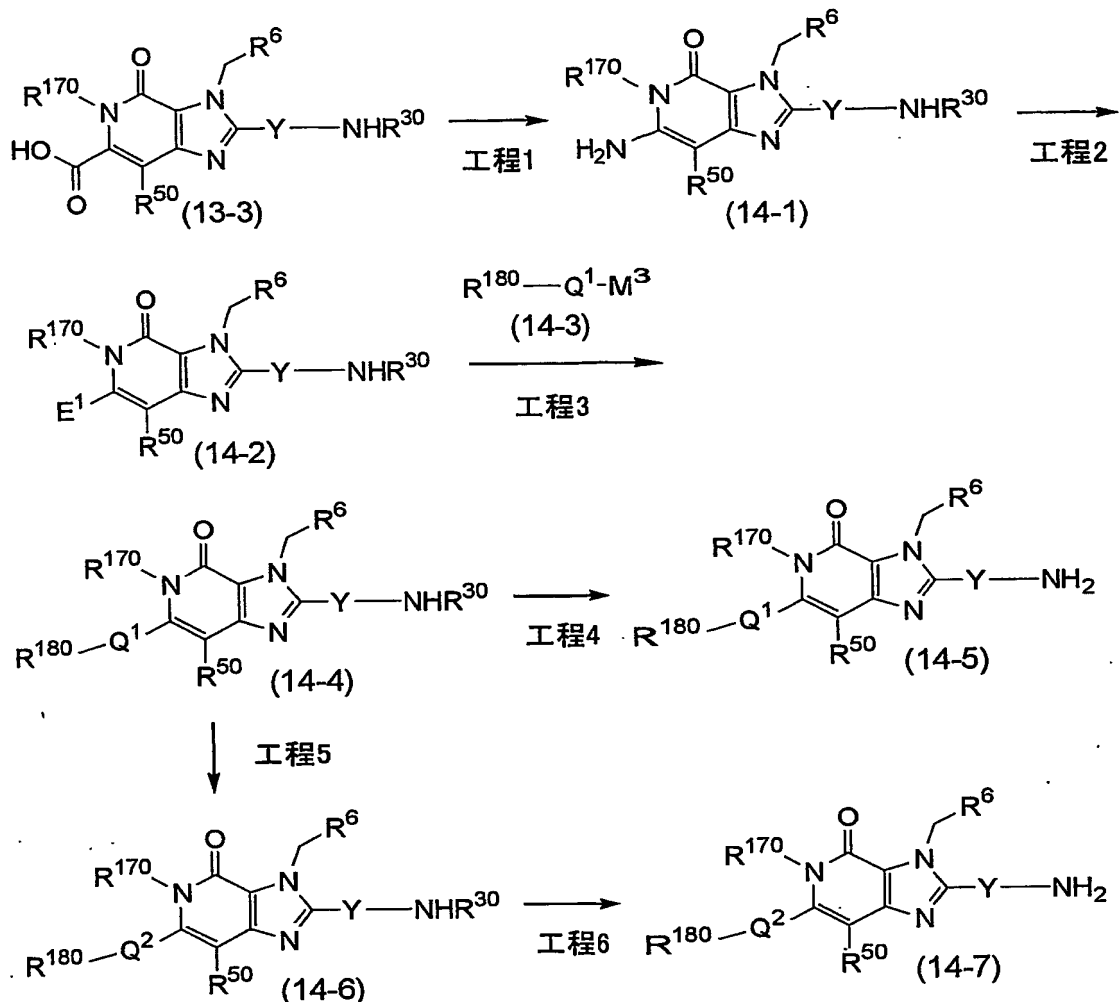


[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{50} 、 R^{170} および Y は、前記記載と同義である。]で表される化合物 (13-6) が生成した場合には、製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-6) から化合物 (13-5) を製造することができる。

製造法 14

式 (I) で表される化合物のうち、式 (14-5) および式 (14-7) で表さ

れる化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

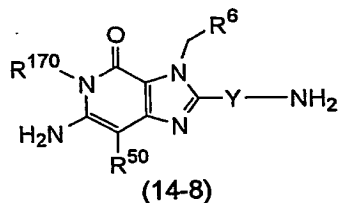


[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{50} 、 R^{170} および Y は、前記記載と同義であり、 $R^{180}-Q^1$ は、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」を表し、 $R^{180}-Q^2$ は、「置換されてもよいアリールスルホニル基」を表し、 E^1 は、塩素原子または臭素原子を表し、 M^3 は、リチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウムを表す。]

10 1) 工程1

文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989) および Eur. J. Org. Chem. 1353 (2000) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-3) から化合物 (14

ー1)を製造することができる。本工程において、化合物(14-1)の R^{30} におけるBocが脱保護された式



[式中、 R^6 、 R^{50} 、 R^{170} およびYは、前記記載と同義である。]で表される

- 5 化合物(14-8)が生成した場合には、以下の方法によって、化合物(14-1)を製造することができる。すなわち、化合物(14-8)と二炭酸ジ-tert-ブチルを、塩基の存在下、不活性溶媒中反応させる。二炭酸ジ-tert-ブチルの使用量としては、化合物(14-8)に対し、通常3~6当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウムまたは炭酸カリウム等の無機塩基、またはトリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒(テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)等が挙げられる。反応温度としては、約 $-10^{\circ}C$ ~約 $40^{\circ}C$ の範囲から選択される。
- 10

2) 工程2

- 文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)およびEur. J. Org. Chem. 1353 (2000)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-1)から化合物(14-2)を製造することができる。本工程において、化合物(14-2)のBoc基が脱保護された場合には、製造法14における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、Boc化を行い、化合物(14-2)を製造することができる。
- 15

20 3) 工程3

文献(例えば、Heterocycles 52, 253 (2000)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-2)から化合物(14-4)を製造することができる。

4) 工程4

- 25 製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-4)から化合物(14-5)を製造することができる。

5) 工程5

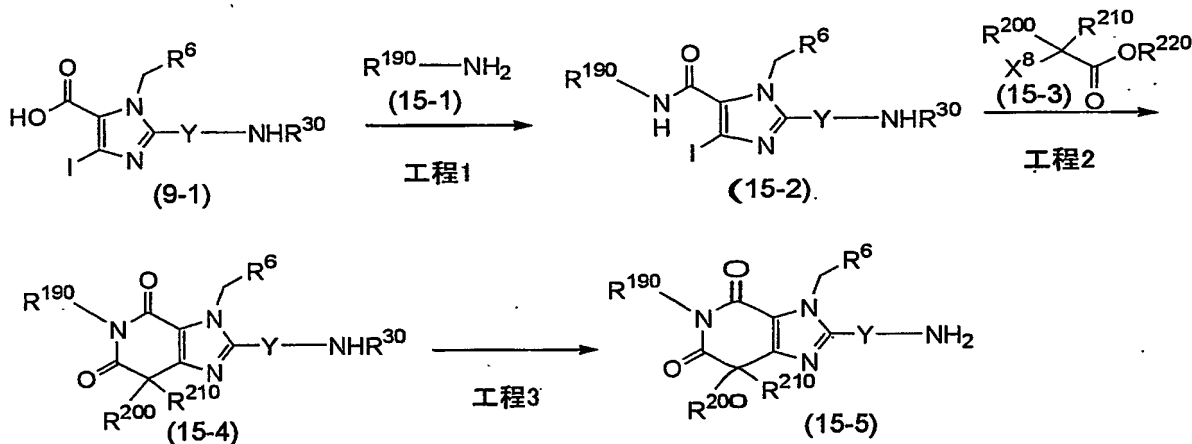
化合物(14-4)の Q^1 が硫黄原子の場合、文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989) およびEur. J. Org. Chem. 1353 (2000)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-4)の Q^1 をスルホンに変換した化合物(14-6)を製造

6) 工程6

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-6)から化合物(14-7)を製造することができる。

10 製造法15

式(I)で表される化合物のうち、式(15-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



- 15 [式中、 R^6 、 R^{30} および Y は、前記記載と同義であり、 R^{190} は、「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、 R^{200} および R^{210} は、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、メチルまたはエチルを表し、 X^8 は、塩素原子または臭素原子を表す。]

1) 工程1

- 20 製造法6における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-1)から化合物(15-2)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えば、Chem. Pharm. Bull. 40, 982 (2000)等)に記載された製造法と同

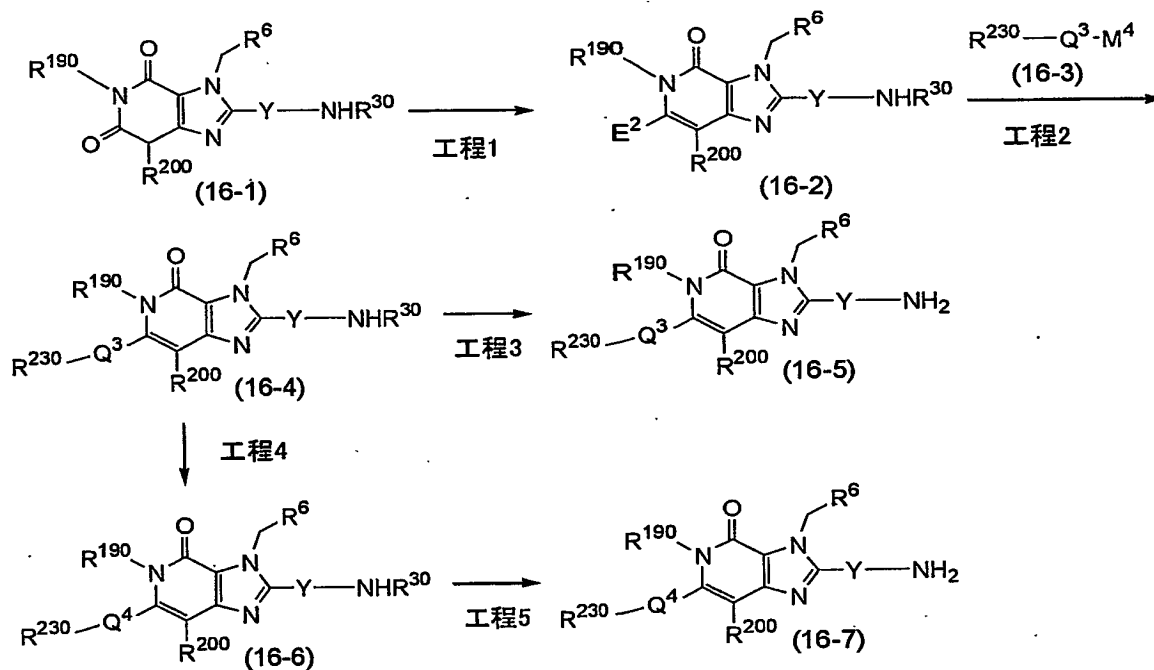
様な方法によって、化合物(15-2)から化合物(15-4)を製造することができる。

3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(15-4)から化合物(15-5)を製造することができる。

製造法16

式(I)で表される化合物のうち、式(16-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、化合物(16-1)は、製造法15記載の化合物(15-4)の R^{210} が、水素原子であるものを表す。 R^6 、 R^{30} 、 R^{190} 、 R^{200} およびYは、前記記載と同義であり、 $R^{230}-Q^3$ は、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」を表し、 $R^{230}-Q^4$ は、「置換されてもよいアリールスルホニル基」を表し、 E^2 は、塩素原子または臭素原子を表し、 M^4 は、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムを表す。]

1) 工程1

文献（例えば、Heterocycles 37, 1147 (1994)、J. Heterocycl. Chem. 34, 659 (1997)、Tetrahedron 54, 9207 (1998)、Chem. Pharm. Bull. 40, 846 (1992)、Tetrahedron Lett. 25, 5043 (1984)およびTetrahedron Lett. 25, 4007 (1984)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（16-1）から化合物（16-2）を製造することができる。

2) 工程2

文献（例えば、Heterocycles 52, 253 (2000)、Tetrahedron Lett. 33, 2027 (1992)およびSynthesis 11, 921 (1980)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（16-2）から化合物（16-4）を製造することができる。

10 3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（16-4）から化合物（16-5）を製造することができる。

4) 工程4

化合物（16-4）のQ¹が硫黄原子の場合、製造法14における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（16-4）から化合物（16-6）を製造することができる。

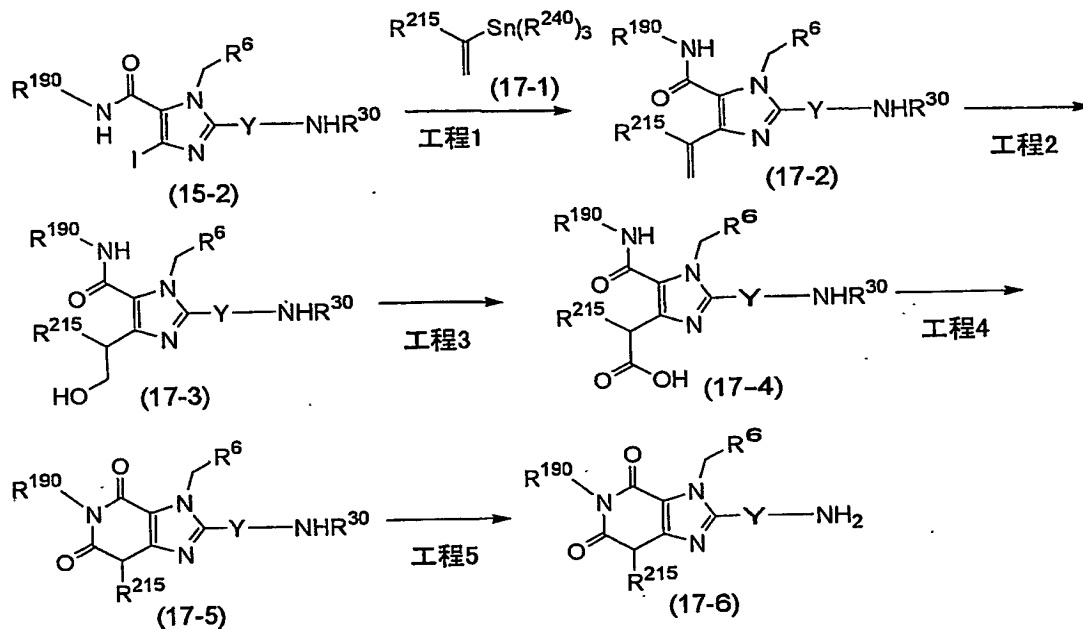
5) 工程5

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（16-6）から化合物（16-7）を製造することができる。

20

製造法17

式（I）で表される化合物のうち、式（17-6）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{190} および Y は、前記記載と同義であり、 R^{215} は、水素原子、メチル、エチルまたは「アルコキシカルボニルメチル基」を表し、 R^{240} は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチルを表す。]

1) 工程1～工程2

文献 (例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 827 (2002) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (15-2) から化合物 (17-3) を製造することができる。

2) 工程3

文献 (例えば、J. Org. Chem. 68, 4999 (2003) および Organic Process Research & Development 7, 614 (2003) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (17-3) から化合物 (17-4) を製造することができる。

3) 工程4

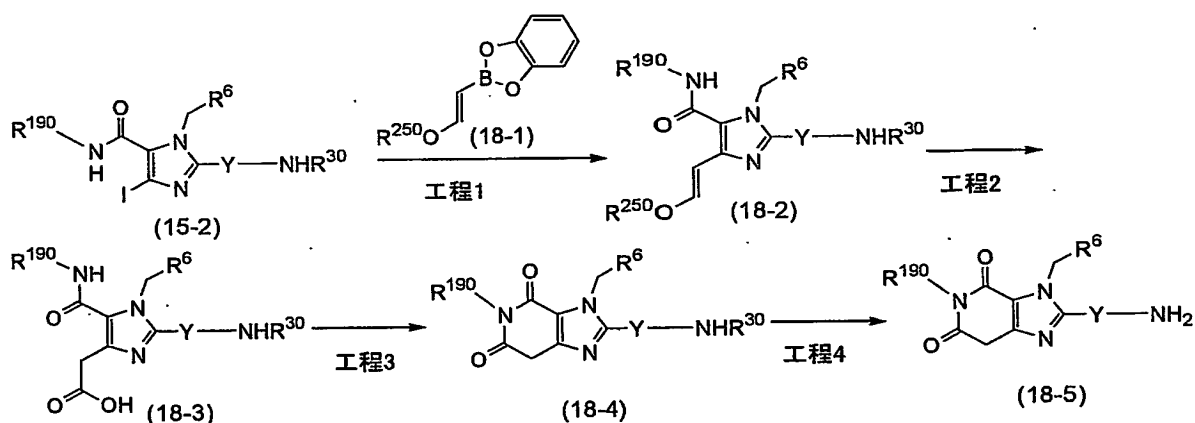
文献 (例えば、J. Am. Chem. Soc. 121 975 (1999)、Synth. Commun. 30, 341 (2000)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 1625 (1999) および Sci. Pharm. 69, 161 (2000) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (17-4) から化合物 (17-5) を製造することができる。

4) 工程5

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (17-5) から化合物 (17-6) を製造することができる。

製造法 18

- 5 式 (I) で表される化合物のうち、式 (18-5) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{190} および Y は、前記記載と同義であり、 R^{250} は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチルを表す。]

10 1) 工程 1

文献 (例えば、J. Org. Chem. 47, 2117 (1982) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (15-2) から化合物 (18-3) を製造することができる。

2) 工程 2

- 15 文献 (例えば、J. Org. Chem. 61, 3200 (1996) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-2) から化合物 (18-3) を製造することができる。

3) 工程 3

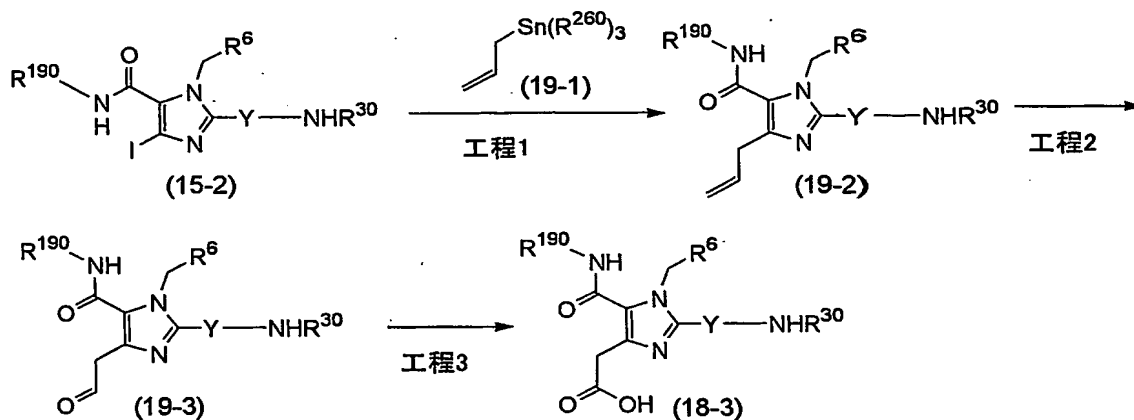
- 20 製造法 17 における工程 4 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-3) から化合物 (18-4) を製造することができる。

4) 工程 4

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-4) から化合物 (18-5) を製造することができる。

製造法 19

製造法 18 記載の化合物 (18-3) は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{190} および Y は、前記記載と同義であり、 R^{260} は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチルを表す。]

1) 工程 1

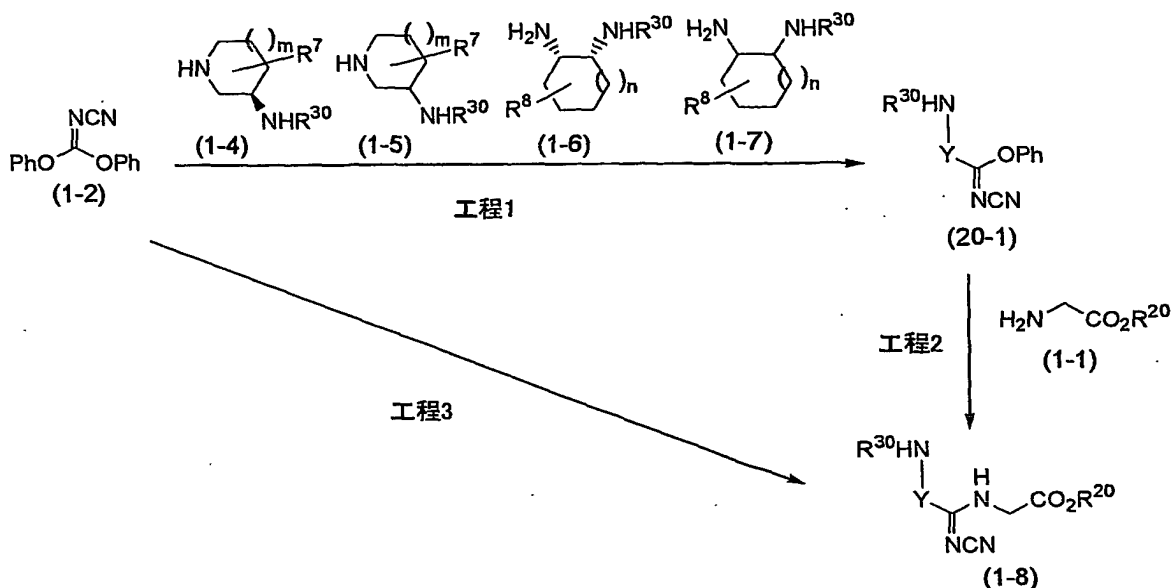
文献 (例えば、Angew. Chem. Int Ed. Engl. 25, 508 (1986)、Tetrahedron Lett. 31, 5877 (1990) および J. Org. Chem. 66, 9033 (2001) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (15-2) から化合物 (19-2) を製造することができる。

2) 工程 2 ~ 3

実験化学講座 22 ~ 23 巻 (丸善、1992 年発行) および文献 (例えば、Tetrahedron Lett. 44, 5991 (2003) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (19-2) から化合物 (18-3) を製造することができる。

製造法 20

製造法 1 記載の化合物 (1-8) は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。



[式中、m、n、R⁷、R⁸、R²⁰、R³⁰ およびYは前記記載と同義である。

]

1) 工程1

5 製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(1-2)から化合物(20-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法1記載の工程1と同様な方法によって、化合物(20-1)から化合物(1-8)を製造することができる。

10 3) 工程3

化合物(1-8)は、化合物(1-2)から下記に示すA~Bの反応を行うことによって製造することもできる。

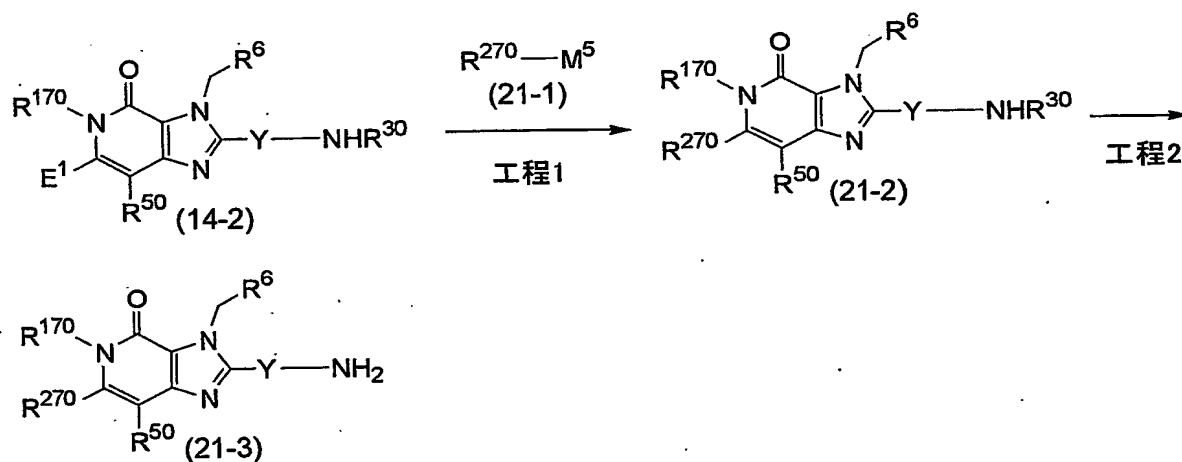
A: 化合物(1-2)を、不活性溶媒中、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)または化合物(1-7)と反応させる。不活性溶媒としては、例
15 えばメタノール、エタノールまたは2-プロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約0℃~約50℃の範囲から選択することができる。

B: 上記Aにおける反応混合物に、塩基および化合物(1-1)を加え、反応させる。塩基としては、例えばイミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチル
20 ルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-

エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン、4-(ジメチルアミノ) ピリジンまたはピコリン等の有機塩基類等が挙げられる。好適には、トリエチルアミン等が挙げられる。化合物 (1-1) の使用量としては、化合物 (1-2) に対して通常 3~10 当量の範囲から選択される。塩基の使用量としては、化合物 (1-2) に対して通常 5~15 当量の範囲から選択される。反応温度としては、約 50℃~約 150℃の範囲から選択することができる。

製造法 2' 1

10 式 (I) で表される化合物のうち、式 (21-3) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



15 [式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{50} 、 R^{170} 、 E^1 および Y は、前記記載と同義であり、 R^{270} は、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」を表し、 M^5 は、トリメチルスズ、トリエチルスズ、トリブチルスズ、カテコールボランまたは $B(OR^{280})_2$ (式中、 R^{280} は、水素原子、メチル、エチルまたはイソプロピルを表す。)を表す。]

20 1) 工程1

文献 (例えば、Angew. Chem. Int Ed. Engl. 25, 508 (1986)、Chem. Rev. 95, 2457 (1995)、Org. Lett. 26, 4263 (2001)、Tetrahedron 58, 10137 (2002) および

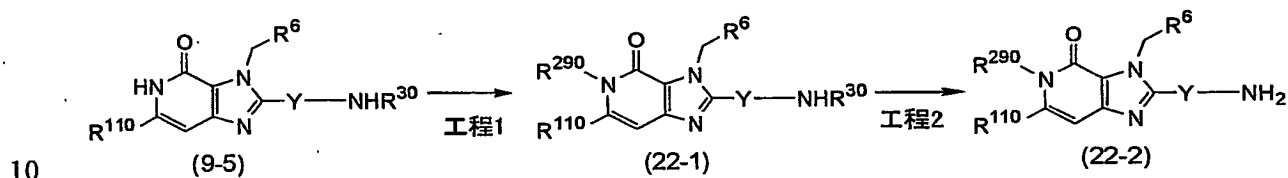
J. Org. Chem. 66, 9033 (2001) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-2)から化合物(21-2)を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 1 記載の工程 8 と同様な方法によって、化合物 (2 1-2) から化合物 (2 1-3) を製造することができる。

製造法 2 2

式（I）で表される化合物のうち、式（22-2）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 $R^{3\ 0}$ 、 $R^{1\ 1\ 0}$ および Y は、前記記載と同義であり、 $R^{2\ 9\ 0}$ は、「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいヘテロアリール基」を表す。]

1) 工程 1

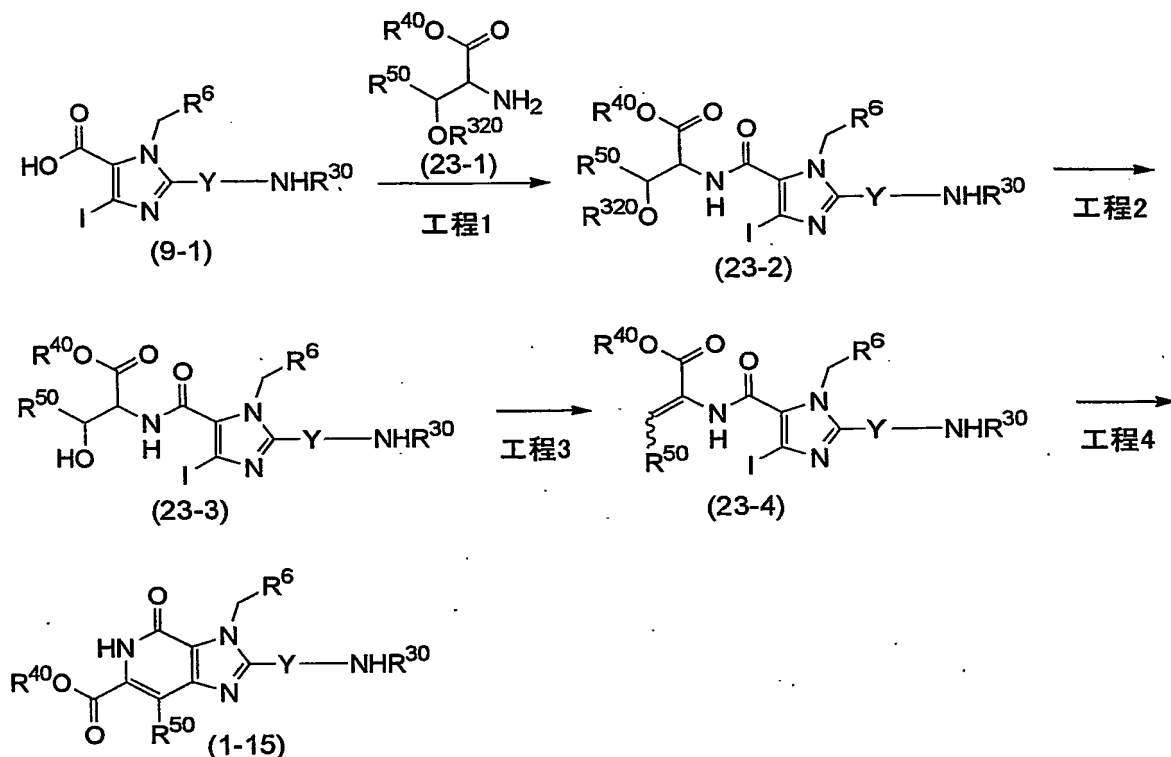
15 文献（例えば、Tetrahedron 55, 12757 (1999)、Tetrahedron Lett. 43, 3091 (2002)およびChem. Pharm. Bull. 45, 719 (1997)、等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（9-5）から化合物（22-1）を製造することができる。

2) 工程 2

20 製造法 1 記載の工程 8 と同様な方法によって、化合物 (22-1) から化合物 (22-2) を製造することができる。

製造法 23

製造法 1 記載の化合物 (1-15) は、例えば、下記製造法に従って製造すること
25 ともできる。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{40} 、 R^{50} および Y は前記記載と同義であり、 R^{320} は、ベンジル、アセチル、またはベンゾイルを表す。]

5 1) 工程1

製造法6記載の工程1と同様な方法によって、化合物(9-1)から化合物(23-2)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(23-2)から化合物(23-3)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えば、Eur. J. Org. Chem. 45 (2001)、Tetrahedron Letters 43, 8679 (2002)、Synthesis 201 (2003)、J. Am. Chem. Soc. 121, 6100 (1999)、Tetrahedron Letters 33, 8145 (1992)、Tetrahedron Letters 22, 4817 (1981)およびJ. Org. Chem. 45, 3131 (1980)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物

(23-3) から化合物 (23-4) を製造することができる。

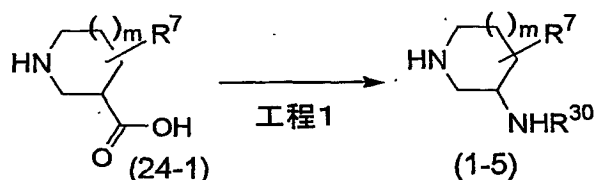
4) 工程 4

文献 (例えば、Org. React. 27, 345 (1982)、Heterocycles 48, 2543 (1998) および Tetrahedron, 58, 6673 (2002) 等) に記載された製造法と同様な方法によって

5、化合物 (23-4) から化合物 (1-15) を製造することができる。

製造法 24

化合物 (1-5) は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。



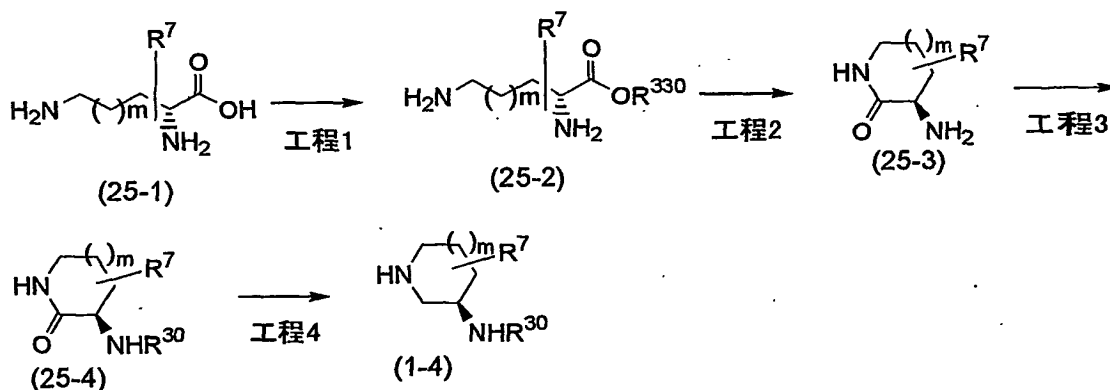
10 [式中、 R^7 、 R^{30} および m は前記記載と同義である。]

1) 工程 1

文献 (例えば、J. Org. Chem. 58, 879 (1993) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (23-1) から化合物 (1-5) を製造することができる。

15 製造法 25

化合物 (1-4) は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。



[式中、 R^7 、 R^{30} および m は前記記載と同義であり、 R^{330} は、メチルまたはエチルを表す。]

20 1) 工程 1

化合物 (25-2) は、アルコール系溶媒中、化合物 (25-1) を塩化チオニ

ル等と反応させることにより、製造することができる。アルコール系溶媒としては、例えばメタノールまたはエタノール等が挙げられる。塩化チオニルの使用量としては、化合物(25-1)に対し通常2~10当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-90℃~約30℃の範囲から選択することができる。

5) 工程2

化合物(25-3)は、水溶媒中、化合物(25-2)を塩基と反応させることにより、製造することができる。塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、約30℃~約100℃の範囲から選択することができる。

10) 工程3

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)など)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(25-3)から化合物(25-4)を製造することができる。

) 工程4

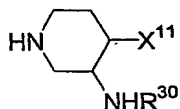
- 15 化合物(1-4)は、不活性溶媒中、化合物(25-4)を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、またはジボラン等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、水素化リチウムアルミニウムを用いる場合は約-20℃~
20 約40℃の範囲から選択され、ジボランを用いる場合は約50℃~約80℃の範囲から選択される。

製造法26

- 25 化合物(1-5)の具体的な例として、化合物(1-5a)から化合物(1-5j)の合成例を以下に示す。化合物(1-5a)から化合物(1-5j)は、薬学上許容される塩を含む。

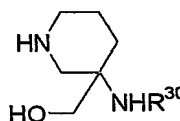
化合物

製造方法



WO 02/48138

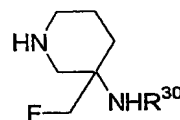
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

(1-5a): $X^{11} = \text{CH}_3$ (1-5b): $X^{11} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (1-5c): $X^{11} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (1-5d): $X^{11} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ (1-5e): $X^{11} = \text{H}$ 

(1-5f)

J. Org. Chem. 44, 2732 (1979)

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



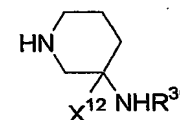
(1-5g)

化合物(1-9f)を出発原料に、例えば

J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

に記載の方法に従う。



Arch. Pharm. 322, 499 (1989)

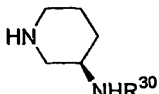
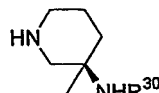
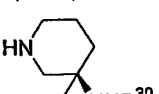
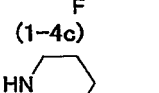
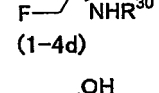
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

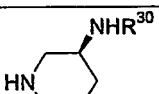
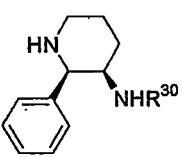
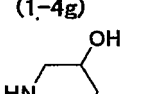
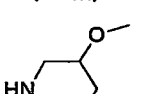
(1-5h): $X^{12} = \text{CH}_3$ (1-5i): $X^{12} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (1-5j): $X^{12} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

- 化合物(1-5e)の塩酸塩は、市販品を用いることもできる。また、化合物(1-5)は、置換DL-オルニチンから、公知の方法で合成することもできる。具体的に
- 5 は文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。

製造法27

- 化合物(1-4)の具体的な例として、化合物(1-4a)から化合物(1-4i)
- 10)の合成例を以下に示す。化合物(1-4a)から化合物(1-4i)は、薬学上許容される塩を含む。

化合物	製造方法
 (1-4a)	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4b)	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4c)	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4d)	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4e)	Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

化合物	製造方法
 (1-4f)	Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000) WO 00/26332 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4g)	特表2002-525325 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4h)	Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4i)	化合物(1-4h)を出発原料に、例えば J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958)、 J. Chem. Soc. PT1 499 (1972)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。

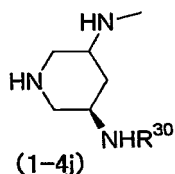
製造法 28

化合物(1-4)の具体的な例として、化合物(1-4j)から化合物(1-4v)の合成例を以下に示す。化合物(1-4j)から化合物(1-4v)は、薬学上許

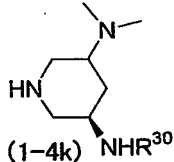
5 容される塩を含む。

化合物

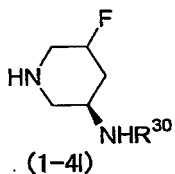
製造方法



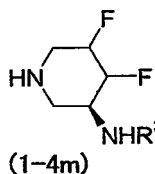
化合物(R^{30} が水素原子である1-4f)を出発原料に、例えば
J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
に記載の方法に従う。



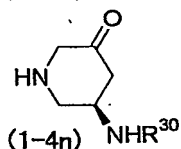
化合物(R^{200} が水素原子である1-4f)を出発原料に、例えば
J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
に記載の方法に従う。



化合物(1-4h)を出発原料に、例えば
J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
に記載の方法に従う。



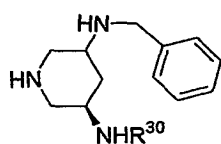
化合物(1-4e)を出発原料に、例えば
J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
に記載の方法に従う。



化合物(1-4h)を出発原料に、例えば
Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991)、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
に記載の方法に従う。

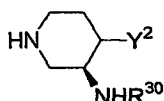
化合物

製造方法

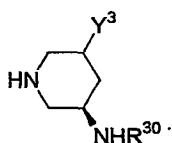


(1-4o)

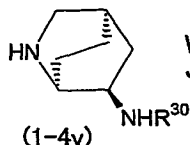
化合物(R^{30} が水素原子である1-4f)
を出発原料に、例えば
Tetrahedron Lett. 40, 5609(1999)、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
に記載の方法に従う。

(1-4p): $Y^2 = (R)-C_6H_5$ (1-4q): $Y^2 = (S)-C_6H_5$

J. Med. Chem. 35, 833 (1992)
"Comprehensive Organic transformation",
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

(1-4r): $Y^3 = NHS(O)_2CH_3$ (1-4s): $Y^3 = NHC(O)CH_3$ (1-4t): $Y^3 = NHC(O)C_6H_5$ (1-4u): $Y^3 = N(CH_3)C(O)CH_3$

化合物(R^{30} が水素原子である1-4f)
を出発原料に、例えば
"Comprehensive Organic transformation",
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
に記載の方法に従う。



(1-4v)

WO 02/068420
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

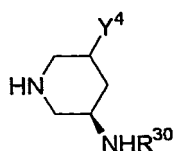
製造法 29

化合物 (1-4) の具体的な例として、化合物 (1-4w) から化合物 (1-4d)
5 d) の合成例を以下に示す。化合物 (1-4w) から化合物 (1-4dd) は、薬学上
許容される塩を含む。

1 0 1

化合物

製造方法

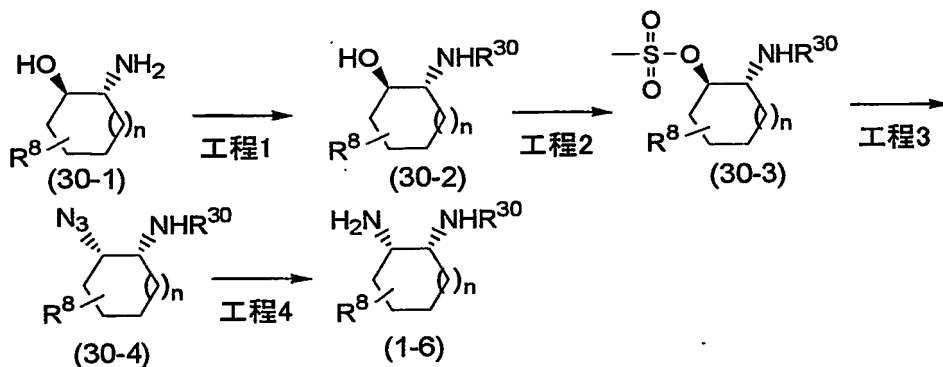
(1-4w): $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$ (1-4x): $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$ (1-4y): $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$ (1-4z): $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$ (1-4aa): $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$ (1-4bb): $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$ (1-4cc): $Y^4 = \text{C}_6\text{H}_5$ (1-4dd): $Y^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

化合物(1-4n)を出発原料に、例えば
 "Comprehensive Organic transformation",
 R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989
 、J. Org. Chem. 66, 3593 (2001),
 J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000),
 Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994),
 J. Org. Chem. 53, 5143 (1988),
 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001),
 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 に記載の方法に従う。

化合物(1-4)は、置換D-オルニチンから、公知の方法で合成することができる。具体的には、文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。

製造法 30

化合物(1-6)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。



[式中、 R^8 、 R^{30} および n は、前記記載と同義である。]

1) 工程 1

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.))などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物

(30-1) から化合物(30-2)を製造することができる。化合物(30-1

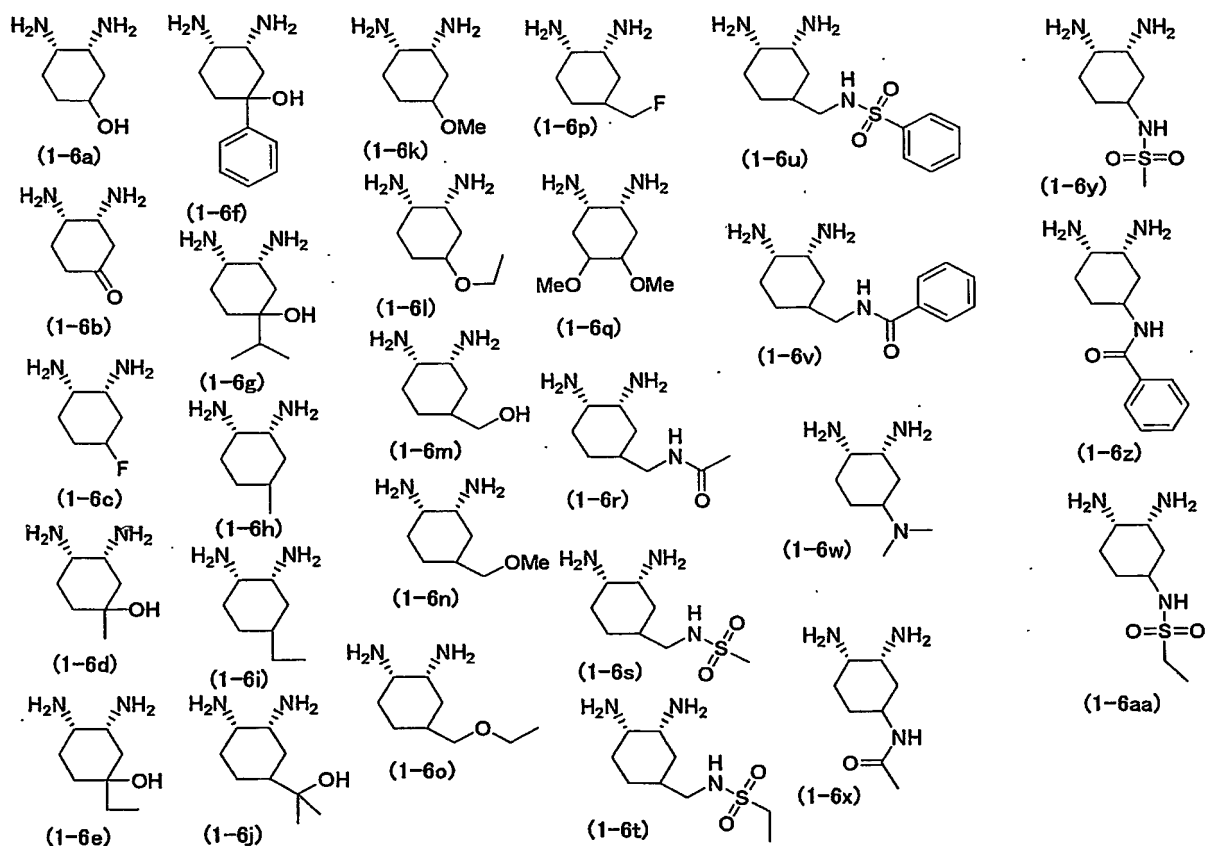
)は、文献(例えば、J. Org. Chem. 50, 4154 (1985)等)に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

2) 工程2～4

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された同様な方法によって、化合物(30-2)から化合物(1-6)を製造することができる。

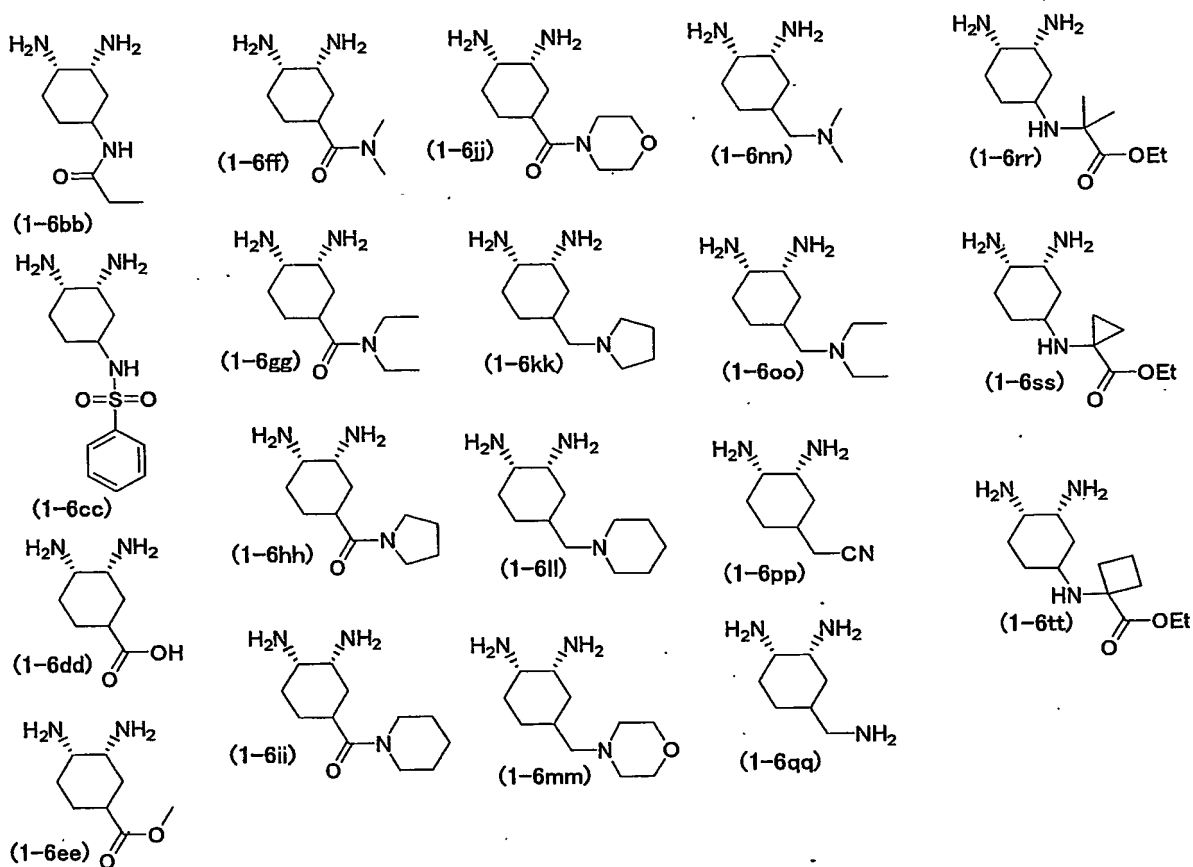
製造法31

化合物(1-6)の具体的な例として、化合物(1-6a)から化合物(1-6aa)の合成例を以下に示す。化合物(1-6a)から化合物(1-6aa)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(1-6a)から化合物(1-6aa)は、文献(例えば、WO 01/74774およびComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された方法に従って、製造することができる。



製造法 3.2

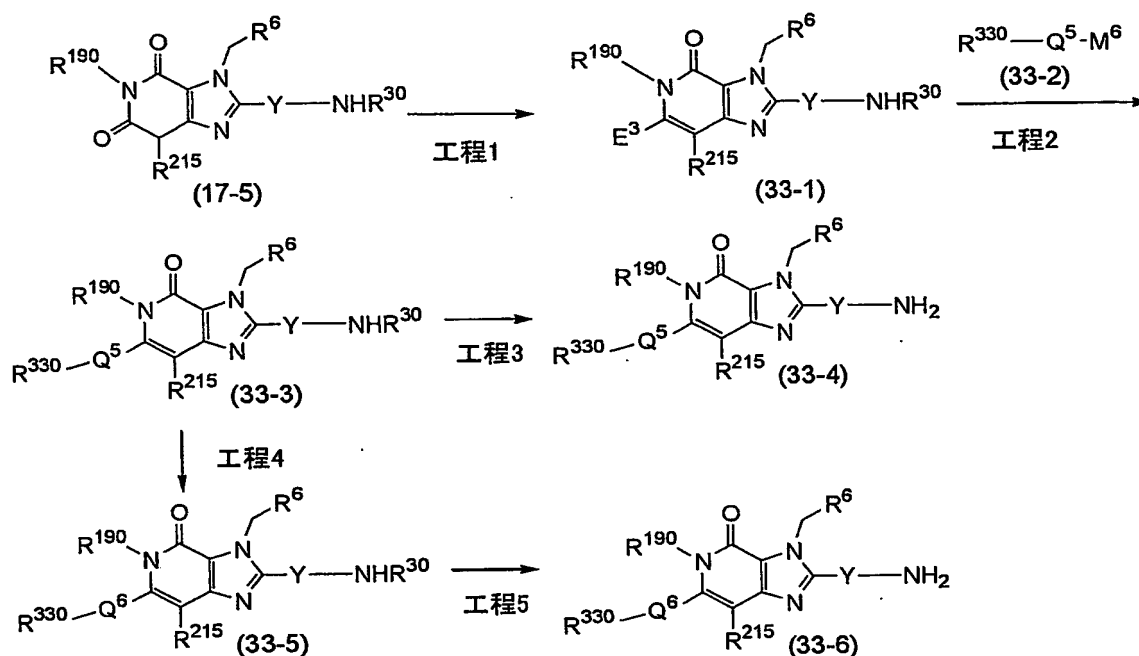
化合物(1-6)の具体的な例として、化合物(1-6bb)から化合物(1-6tt)の合成例を以下に示す。化合物(1-6bb)から化合物(1-6tt)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(1-6bb)から化合物(1-6tt)は、文献(例えば、WO 01/74774およびComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された方法に従って、製造することができる。



10 製造法 3.3

式(I)で表される化合物のうち、式(33-4)および式(33-6)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

104



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{190} 、 R^{215} および Y は、前記記載と同義であり、 $R^{330}-Q^5$ は、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」を表し、 $R^{330}-Q^6$ は、「置換されてもよいアリールスルホニル基」を表し、 E^3 は、塩素原子または臭素原子を表し、 M^6 は、リチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウムを表す。]

1) 工程1

製造法16における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(

17-5) から化合物(33-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法16における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(33-1) から化合物(33-3)を製造することができる。

3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(33-3) から化合物(33-4)を製造することができる。

4) 工程4

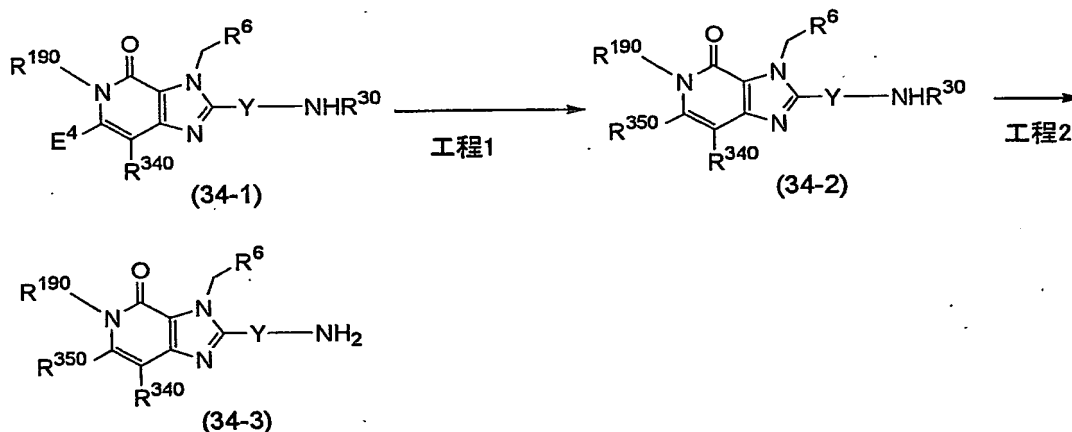
製造法16における工程4に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(33-3) から化合物(33-5)を製造することができる。

5) 工程 5

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (33-5) から化合物 (33-6) を製造することができる。

5 製造法 34

式 (I) で表される化合物のうち、式 (34-3) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



- 10 [式中、化合物 (34-1) は、製造法 16 記載の化合物 (16-1) または製造法 33 記載の化合物 (33-1) を表す。 R^6 、 R^{30} 、 R^{190} および Y は、前記記載と同義であり、 R^{350} は、「置換されてもよいカルバモイル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよいヘテロアリール基」を表し、 R^{340} は、水素原子、フッ素原子、メチル、エチル、または「アルコキシカルボニルメチル基」を表し、 E^4 は、塩素原子または臭素原子を表す。]

1) 工程 1

- 20 文献 (例えば、Chem. Rev. 103, 1979 (2003) および Chem. Rev. 103, 1875 (2003) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (34-1) から化合物 (34-2) を製造することができる。

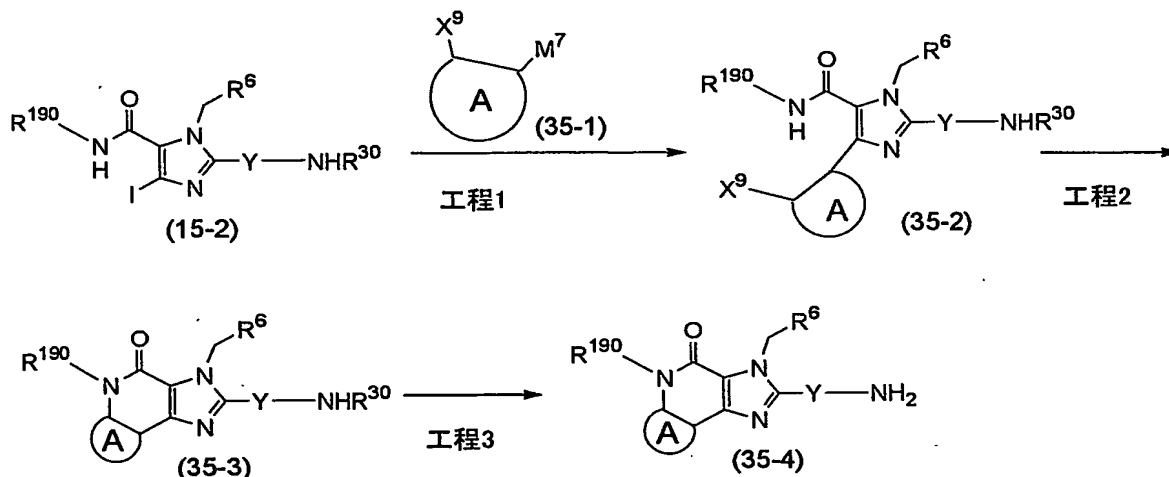
2) 工程 2

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (34

ー2)から化合物(34-3)を製造することができる。

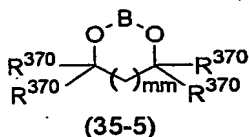
製造法35

式(I)で表される化合物のうち、式(35-4)で表される化合物またはその
5 塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{190} および Y は、前記記載と同義であり、 M^7 は、トリメチルスズ、トリエチルスズ、トリブチルスズ、カテコールボラン、 $B(OR^{36})_2$ (式中、 R^{36} は、水素原子、メチル、エチルまたはイソプロピルを表す。

10)、または、下記式(35-5)



(式中、 R^{370} は、水素原子またはメチルを表し、 mm は、0または1の整数を表す。)

で表される基を表し、

15 環Aは、「置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環」を表し、 X^9 は、ヨウ素原子、塩素原子または臭素原子を表す。]

1) 工程1

製造法21における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(15-2)から化合物(35-2)を製造することができる。

107

化合物(35-1)は、市販品を用いるか、文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された方法によって製造することができる。

2) 工程2

- 5 文献(例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 13, 273 (2003)、Synlett. 231 (2002)、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 733 (2002)、Tetrahedron 52, 7525 (1996) およびChem. Rev. 103, 1875 (2003)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(35-2)から化合物(35-3)を製造することができる。

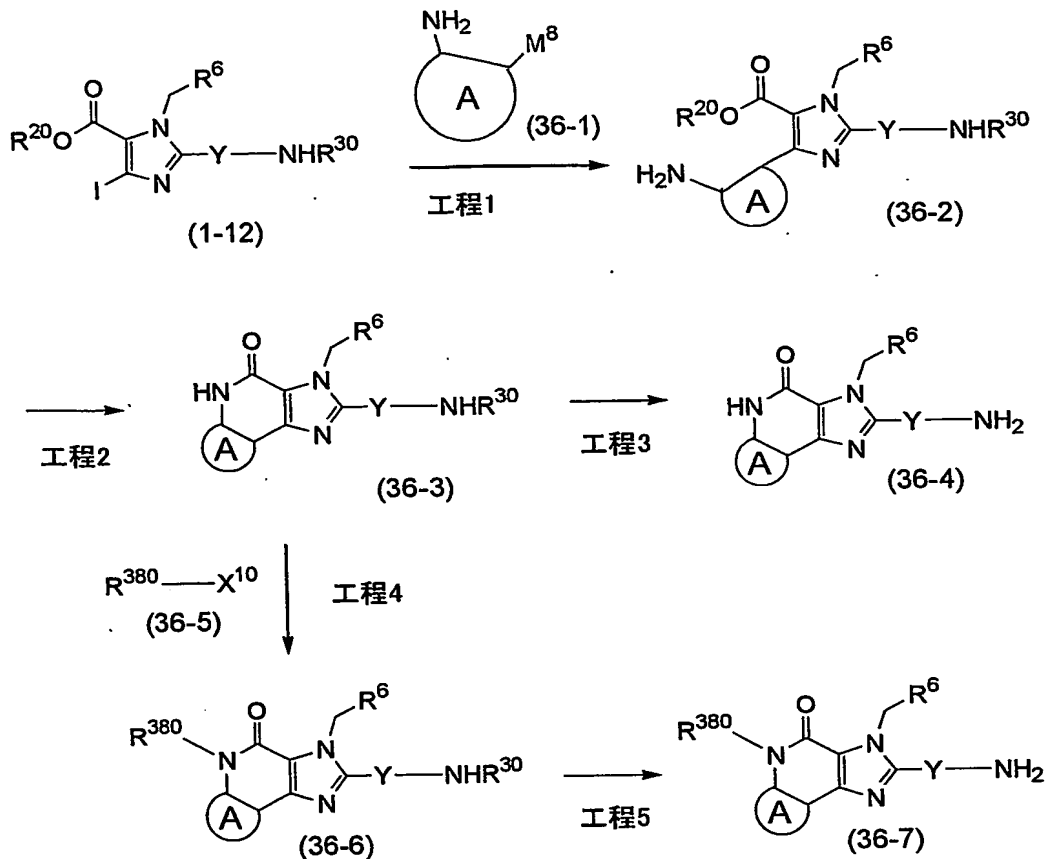
3) 工程3

- 10 製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(35-3)から化合物(35-4)を製造することができる。

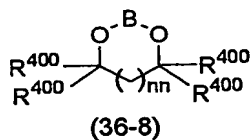
製造法36

- 式(I)で表される化合物のうち、式(36-4)および式(36-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。
- 15

108



[式中、 R^6 、 R^{20} 、 R^{30} 、 R^6 、 Y および A は、前記記載と同義であり、 M^8 は、トリメチルスズ、トリエチルスズ、トリブチルスズ、カテコールボラン、 $B(OR^{390})_2$ (式中、 R^{390} は、水素原子、メチル、エチルまたはイソプロピルを表す。)、または、下記式 (36-8)]



(式中、 R^{400} は、水素原子またはメチルを表し、 n は、0または1の整数を表す。)

10 で表される基を表し、

R^{380} は、「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、 X^{10} は、脱離基 (例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシ、

ルオキシ等)を表す。]

1) 工程1

製造法21における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-12)から化合物(36-2)を製造することができる。

- 5 化合物(36-1)は、市販品を用いるか、文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)、実験化学講座(日本化学会編、丸善)24巻、J. Org. Chem. 67, 5394 (2002)、J. Org. Chem. 65, 9268 (2000)、Method of Element-Organic Chemistry, vol 1, North-Holland (1967)およびJ. Am. Chem. Soc. 116, 11723 (1994)等)に記載された方法によって製造することができる。

2) 工程2

- 15 化合物(36-3)は、不活性溶媒中、化合物(36-2)を塩基で処理することにより製造することができる。塩基としては、例えばアルコキシアルカリ(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはt-ブトキシカリウム等)等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(36-2)に対し通常1~大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えばアルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約150℃の範囲から選択することができる。

20 3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(36-3)から化合物(36-4)を製造することができる。

4) 工程4

- 25 製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(36-3)から化合物(36-6)を製造することができる。

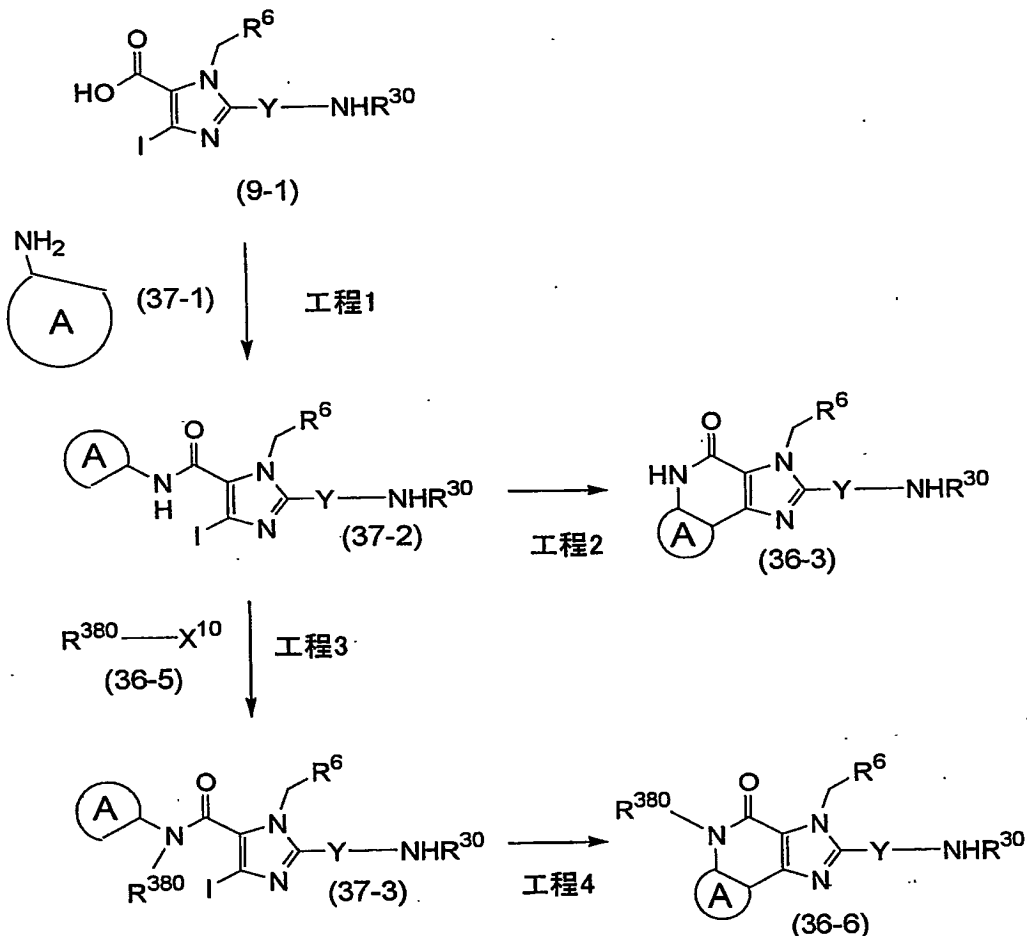
5) 工程5

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(36-6)から化合物(36-7)を製造することができる。

30 製造法37

110

製造法36記載の化合物(36-3)および化合物(36-6)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{380} 、 Y 、 A および X^{10} は、前記記載と同義である。

5]

1) 工程1

工程1として、下記の製造法(A)および製造法(B)を用いることができる。

製造法(A)：化合物(37-2)は、不活性溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、もしくはカルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤を用いて、必要に応じて4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の添加剤の存在下に、化合物(9-1)と化合物(37-1)を縮合させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはジクロロメタン、もしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、

1 1 1

これらの混合溶媒であってもよい。好適には、N，N－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は、通常約0℃～約50℃の範囲から選択される。

製造法（B）：下記に示す（1）～（2）の反応を行うことによって、化合物（9－1）から化合物（37－2）を製造することができる。

- 5 （1）化合物（9－1）と、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、オキサリクロリド等を反応させる。添加物としては、例えばジメチルホルムアミド等が挙げられる。オキサリクロリドの使用量としては、通常1～3当量（モル比）の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、もしくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応
10 温度は、通常約-10℃～約50℃の範囲から選択される。

- （2）上記（1）の反応溶液を、トルエンもしくはベンゼンなどの炭化水素系溶媒の共存下または非共存下、濃縮する。濃縮後の残渣を不活性溶媒中、有機塩基の存在下、化合物（37－1）と反応させる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、もしくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンも
15 ししくはベンゼンなどの炭化水素系溶媒等が挙げられる。有機塩基としては、例えばN－メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1，8－ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）、1，5－ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）、1，4－ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DABCO）、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくは
20 はピコリン等が挙げられる。これらの塩基が液体の場合、これらを溶媒として用いることもできる。

- 好適には、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。化合物（37－1）の使用量としては、化合物（9－1）に対して、通常1～3当量（モル比）の範囲から選択される。有機塩基の使用量としては、化合物（9－1）に対して、通常1～2
25 0当量（モル比）の範囲から選択される。反応温度は、通常約10℃～約150℃の範囲から選択される。

2) 工程2

文献（例えば、Synthesis 444（2001）等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（37－2）から化合物（36－3）を製造することができる。

- 30 3) 工程3

1 1 2

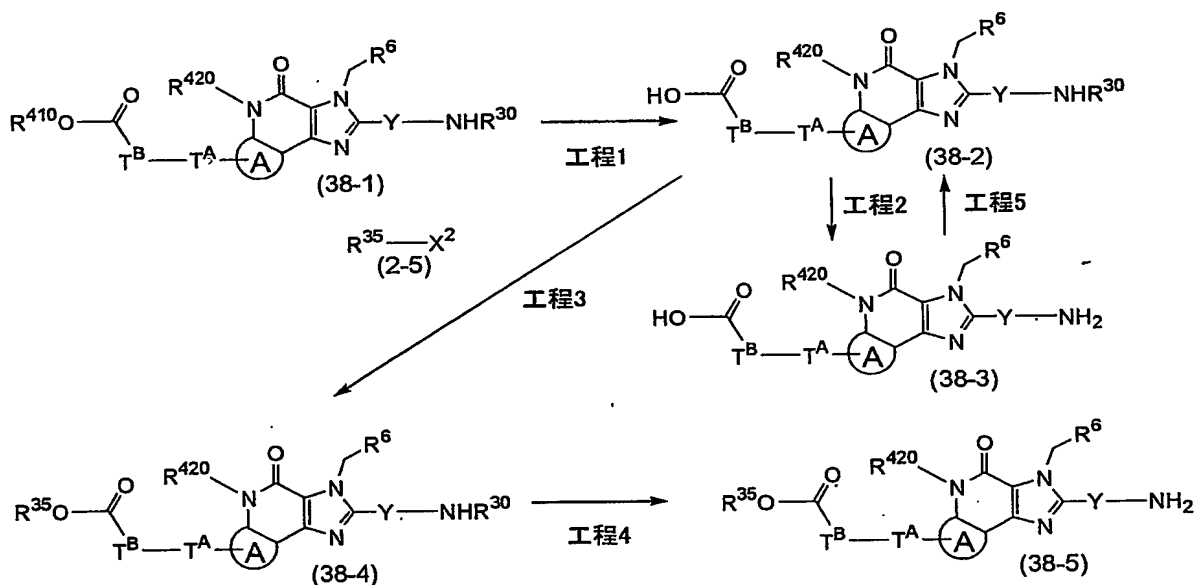
製造法 3 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (37-2) から化合物 (37-3) を製造することができる。

4) 工程 4

上記工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (37-3) から
5 化合物 (36-6) を製造することができる。

製造法 3 8

式 (I) で表される化合物のうち、式 (38-3) および式 (38-5) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{35} 、 Y および A は、前記記載と同義であり、 R^{420} は、「水素原子」、「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、 R^{410} は、「アルキル基」を表し、 T^A は、単結合または酸素原子を表し、 T^B は、単結合または置換されてもよいアルキレン鎖を表す。]

1) 工程 1

文献 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第 2 版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (38-1) から化合物 (38-2) を製造することができる。本反応において、 Y における 1 級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献 (例えば、Protective Groups in Organic Synth

1 1 3

esis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、 $Y-NH_2$ における1級アミノ基を再び保護基 (例えば、BocまたはCbz等) で保護することができる。

2) 工程 2

- 5 製造法1における工程8に記載された製造法または文献 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (38-2) から化合物 (38-3) を製造することができる。

3) 工程 3

- 10 製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (38-2) から化合物 (38-4) を製造することができる。

4) 工程 4

上記工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (38-4) から化合物 (38-5) を製造することができる。

15 5) 工程 5

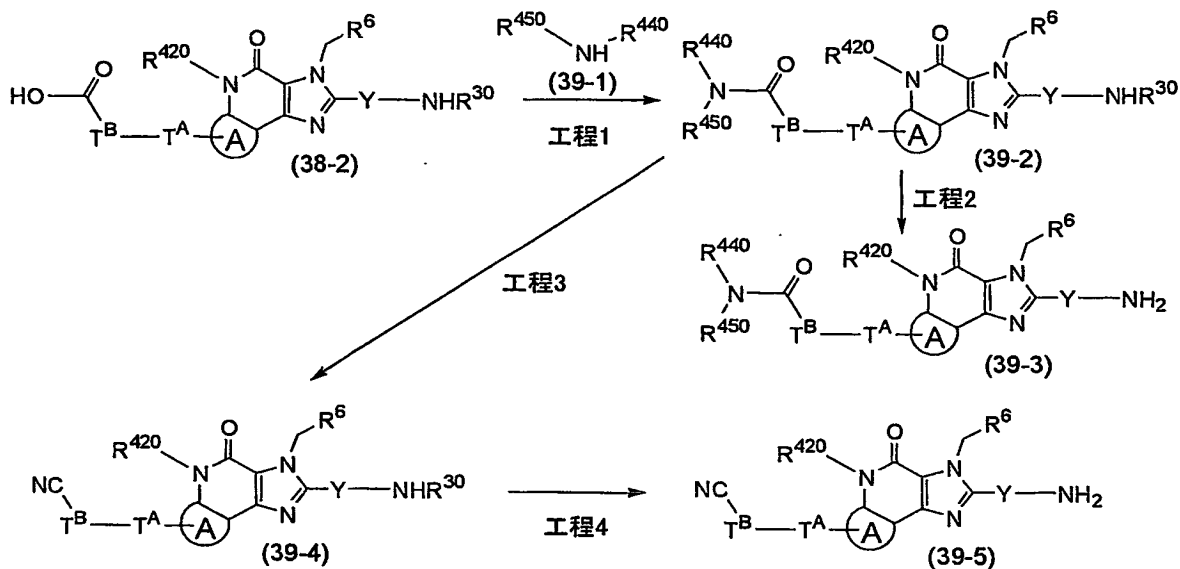
文献 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (38-3) から化合物 (38-2) を製造することができる。

20

製造法 39

式 (I) で表される化合物のうち、式 (39-3) および式 (39-5) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

114



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{420} 、 Y 、 T^A 、 T^B 、およびAは、前記記載と同義であり、 R^{440} 、 R^{450} 、 $NC(O)$ は、「置換されてもよいカルバモイル基」を表す。]

5 1) 工程1

製造法6における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(38-2)から化合物(39-2)を製造することができる。

2) 工程2

製造法38における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(39-2)から化合物(39-3)を製造することができる。

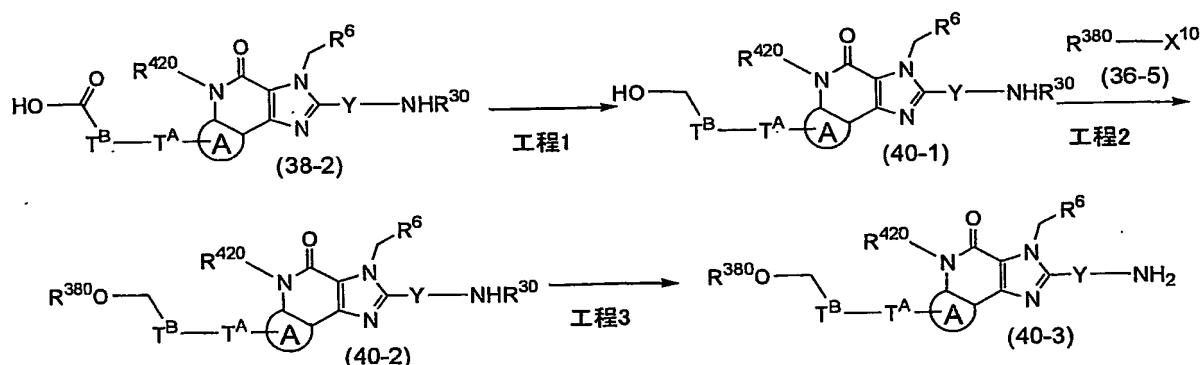
3) 工程3

文献(例えば、Synth Commun 32, 2535 (2002)、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された製造法と同様な方法によって、 R^{440} および R^{450} が水素原子である化合物(39-2)から化合物(39-4)を製造することができる。

4) 工程4

製造法38における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(39-4)から化合物(39-5)を製造することができる。

式(I)で表される化合物のうち、式(40-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R⁶、R³⁰、R³⁸⁰、R⁴²⁰、Y、X¹⁰、A、T^AおよびT^Bは、前

記記載と同義である。]

1) 工程1

下記に示す(1)～(2)の反応を行うことによって、化合物(38-2)から化合物(40-1)を製造することができる。

- (1) 化合物(38-2)を、不活性溶媒中、有機塩基の存在下、クロロギ酸アルキルと反応させる。有機塩基としては、例えば*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DABCO)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等が挙げられる。有機塩基の使用量としては、化合物(38-2)に対して、通常1～3当量(モル比)の範囲から選択される。クロロギ酸アルキルとしては、例えばクロロギ酸イソプロピル、クロロギ酸イソブチル、またはクロロギ酸*n*-ブチル等が挙げられ、好ましくは、クロロギ酸イソプロピル、またはクロロギ酸イソブチルが挙げられる。クロロギ酸アルキルの使用量としては、通常1～3当量(モル比)の範囲から
- (2) 上記(1)の反応溶液に、還元剤を加え、反応を行う。還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、もしくはシアン化水

素化ホウ素ナトリウム等の水素化物等が挙げられ、好適には、水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。還元剤の使用量としては、化合物（38-2）に対して、通常1～3当量（モル比）の範囲から選択される。反応温度は、通常約-10℃～約50℃の範囲から選択される。

5 2) 工程2

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（40-1）から化合物（40-2）を製造することができる。

3) 工程3

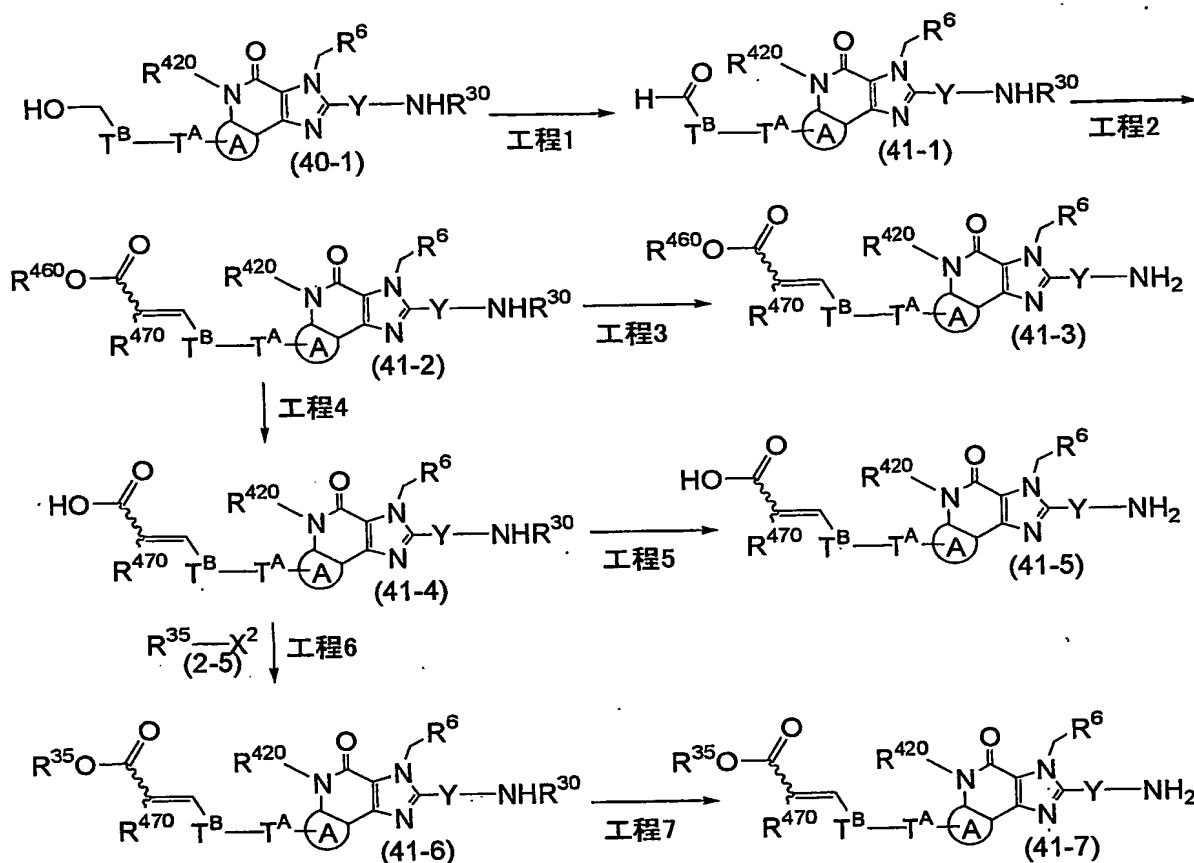
10 製造法38における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（40-2）から化合物（40-3）を製造することができる。

製造法4-1

式（I）で表される化合物のうち、式（41-3）、式（41-5）、および式（41-7）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によつて製造される。

15

1 1 7



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{35} 、 R^{420} 、 Y 、 T^{A} 、 T^{B} 、および A は、前記記載と同義であり、 R^{460} は、「アルキル基」を表し、 R^{470} は、「置換されてもよいアルキル基」を表す。]

5 1) 工程1

文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)、Tetrahedron 59, 6739 (2003)、Tetrahedron Letters 44, 2553 (2003)、Synlett 1735 (2001)、J. Org. Chem. 66, 7907 (2001) 等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (40-1) から化合物 (41-1) を製造することができる。

2) 工程2

文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)、J. Org. Chem. 68, 6440 (2003)、Eur. J. Med. Chem. 36, 673 (2001)、Synth. Commun. 31, 89 (2001)、Synth. Commun. 26, 1921 (1996) 等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (41-1

1) から化合物 (41-2) を製造することができる。

3) 工程 3

製造法 38 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (41-2) から化合物 (41-3) を製造することができる。

5 4) 工程 4

製造法 1 における工程 9 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (41-2) から化合物 (41-4) を製造することができる。

5) 工程 5

10 製造法 38 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (41-4) から化合物 (41-5) を製造することができる。

6) 工程 6

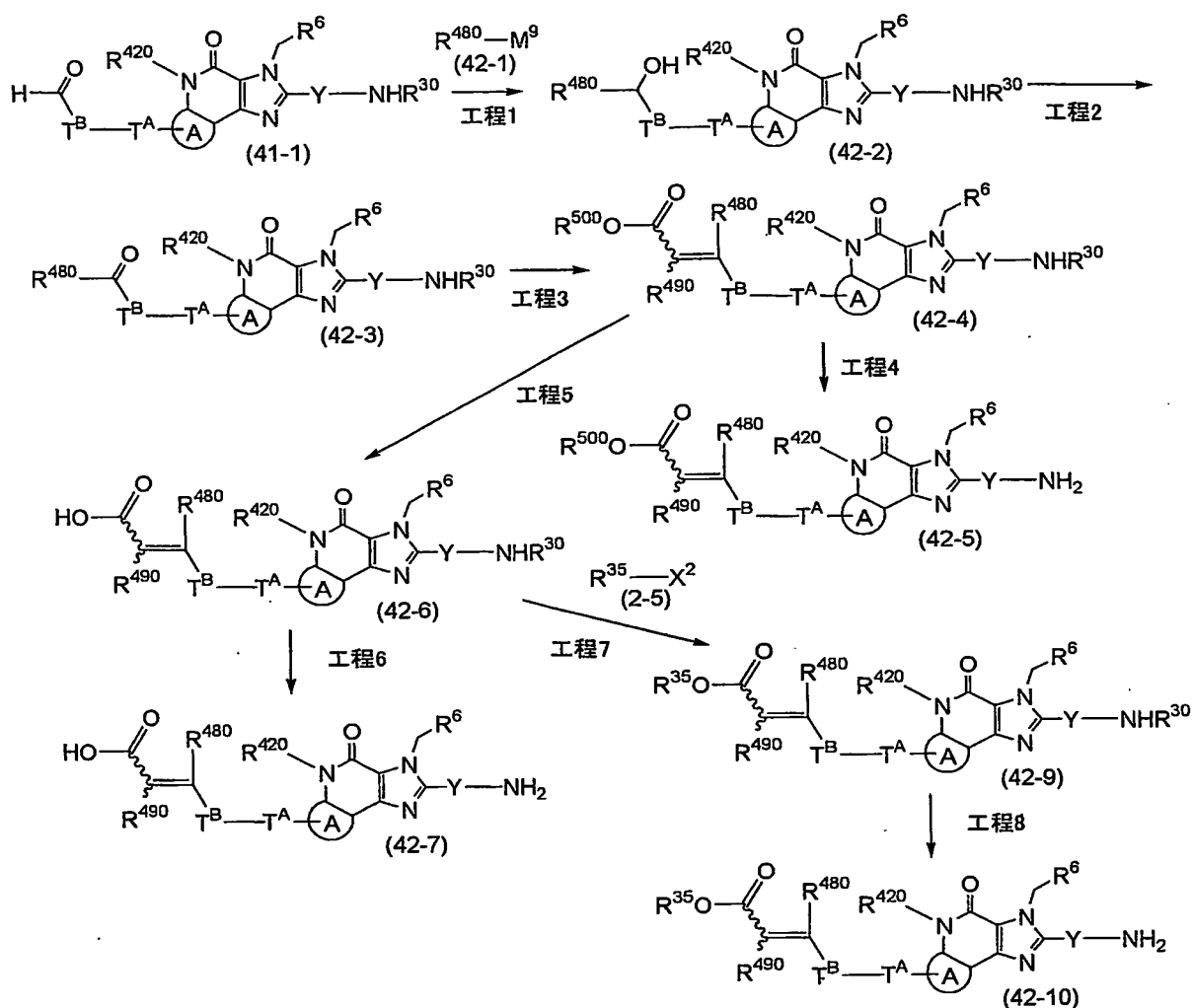
製造法 38 における工程 3 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (41-4) から化合物 (41-6) を製造することができる。

7) 工程 7

15 製造法 38 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (41-6) から化合物 (41-7) を製造することができる。

製造法 42

20 式 (I) で表される化合物のうち、式 (42-5)、式 (42-10)、および式 (42-9) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 、 R^{30} 、 R^{35} 、 R^{420} 、 Y 、 T^A 、 T^B 、および A は、前記記載と同義であり、 R^{500} は、「アルキル基」を表し、 R^{480} および R^{490} は、それぞれ「置換されてもよいアルキル基」を表し、 M^9 は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムブロマイドを表す。]

1) 工程1

文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (41-1) から化合物 (42-2) を製造することができる。

2) 工程2

文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)、Org. Lett. 4, 3935 (2002)、Org. Lett. 5,

4425 (2003)、Tetrahedron Letters 44, 2553 (2003)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(42-2)から化合物(42-3)を製造することができる。

3) 工程3

- 5 文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)、Tetrahedron 59, 9433 (2003)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 13, 2227 (2003)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(42-3)から化合物(42-4)を製造することができる。

4) 工程4

- 10 製造法38における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(42-4)から化合物(42-5)を製造することができる。

5) 工程5

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(42-4)から化合物(42-6)を製造することができる。

6) 工程6

製造法38における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(42-6)から化合物(42-7)を製造することができる。

7) 工程7

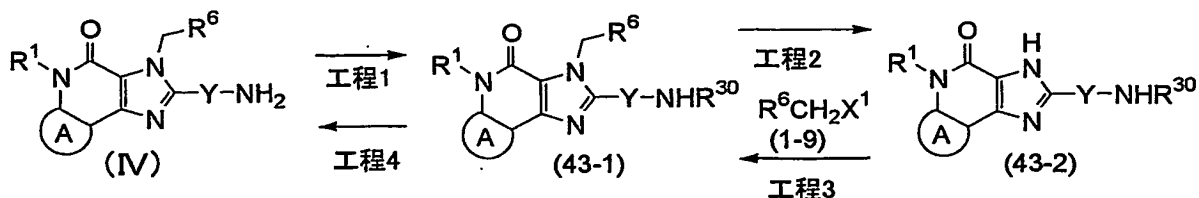
- 20 製造法38における工程3に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(42-6)から化合物(42-9)を製造することができる。

8) 工程8

製造法38における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(42-9)から化合物(42-10)を製造することができる。

製造法43

- 25 式(IV)で表される化合物は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^1 、 R^6 、 R^{30} 、 X^1 、およびAは、前記記載と同義である。]

1) 工程 1

文献（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、式（IV）で表される化合物から化合物（43-1）を製造することができる。

2) 工程 2

化合物（43-2）は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、化合物（43-1）を触媒存在下に水素添加により製造することができる。触媒としては、白金炭素等の白金触媒またはパラジウム炭素もしくは水酸化パラジウム炭素などのパラジウム触媒等が挙げられる。添加物としては、ギ酸アンモニウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばアルコール系溶媒（エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等）、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約20℃～約100℃の範囲から選択することができる。

3) 工程 3

製造法1における工程3に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（43-2）から化合物（43-1）を製造することができる。

4) 工程 4

文献（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（43-1）から式（IV）で表される化合物を製造することができる。

以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボキシ基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基およびカルボキシ基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく

、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法）。

例えば、水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基またはテトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸または酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノールまたは含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、tert-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム の存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うこともできる。アミノ基の保護基の除去は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムまたは含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行なわれ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

カルボキシ基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

式 (I) で表される化合物は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によ

って分割することができる。

本発明化合物およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノールまたはアセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸または硝酸等の無機酸、または酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはアスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

本発明の薬剤は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤または貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、本発明化合物を、0.1～1000 mg/日、好ましくは1～300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。

本発明化合物は、その効果の増強を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。本化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準とし

て適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との合剤とすることもできる。また、本化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用
5 いればよい。

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-26
10 2570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、メトホルミン等）、インスリン分泌促進剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド
15 等のスルホニルウレア剤；レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド等）、GLP-1、GLP-1アナログ（エキセナタイド、リラグルタイド、SUN-E7001、AVE010、BIM-51077、CJC1131等）、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、 β 3アゴニスト（例、GW-427353B、N-5984等）が挙げられる。

20 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポレスタット、ミナレスタット、フィダレスタット、SK-860、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム
25 プロマイド（ALT766）等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン等）が挙げられる。抗高脂血剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらのナトリウム塩等）、スクアレン合成酵素阻害剤、ACAT阻害剤等が挙げられる。降
30 圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリ

1 2 5

ル、アラセプリル、デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤(例、
5 塩酸ニカルジピン、塩酸マニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、アムロジピン等)等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、SR-141716A等)、隣リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、
10 レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベン
15 チルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリウムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

20 併用薬剤は、好ましくはGLP-1、GLP-1アナログ、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤、インスリン抵抗性改善剤などである。上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

本化合物が、併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、これらの薬剤の使用量は、薬剤の副作用を考慮して安全な範囲内で低減できる。特に、ビグアナイド剤は通常
25 常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症剤、抗高脂血症剤、降圧剤などの投与量は低減でき、その結果これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は効果的に防止できる。

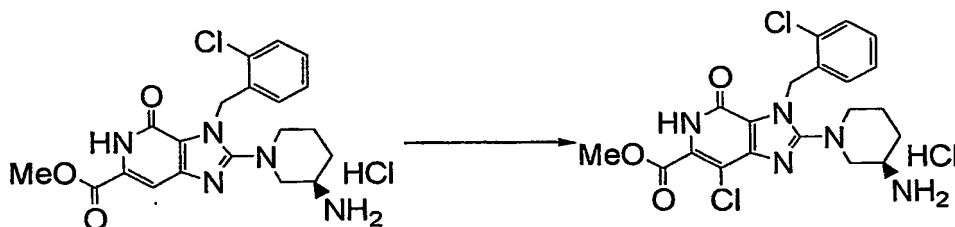
実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない

5 。

実施例 1

メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート 塩酸塩



10 実施例 1 2 の化合物 (12.2 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶かし、N-クロロコハク酸イミド (8.0 mg) を加えて室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し、4 N 塩酸 / 1, 4-ジオキサンを加えて濃縮することで表題の化合物 (5.8 mg) を白色固体として得た。

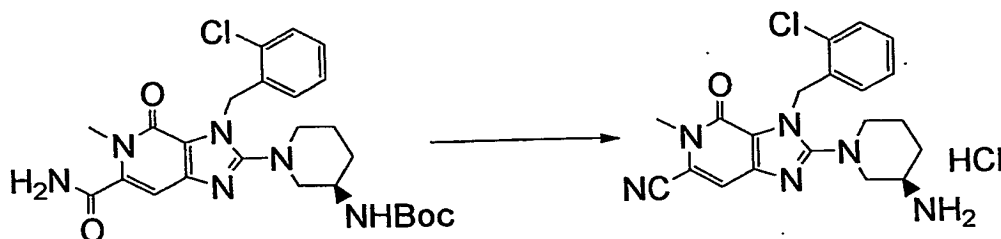
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.26–7.15 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.48–3.39 (m, 1H), 3.32–3.25 (m, 1H), 3.02–2.87 (m, 2H), 2.82–2.75 (m, 1H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.65–1.53 (m, 1H), 1.35–1.23 (m, 1H).

20 MS (ESI+) 450 ($\text{M}^+ + 1$, 100%)

実施例 2

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニトリル 塩酸塩

127



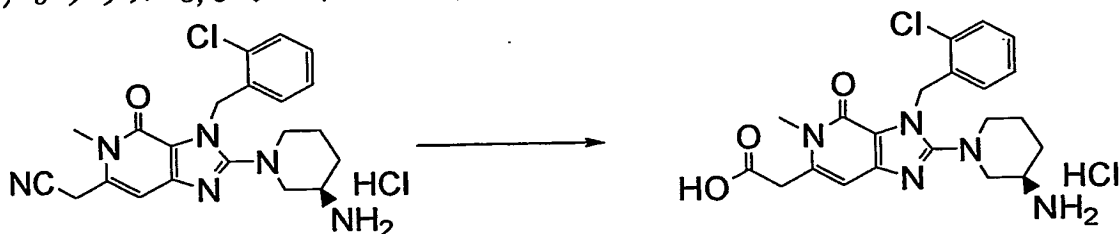
参考例 5 2 の化合物 (851 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に無水トリフルオロ酢酸 (851 μ L) を滴下後、室温で 2 時間攪拌した。反応後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノール (20 mL) に溶かし、炭酸カリウム (323 mg) と水 (0.3 mL) を加えて
 5 室温で攪拌した。1 時間後、反応溶液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、白色固体の生成物 (645 mg) を単離精製した。この生成物に 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン (10 mL) を加えて 25 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム
 10 で乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。生成物に 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン (5 mL) を加えて減圧濃縮し、表題の化合物 (473 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49–7.43 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32–7.18 (m, 2H), 6.76–6.73 (m, 1H), 5.74–5.64 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.68–3.63 (m, 1H),
 15 3.48–3.38 (m, 1H), 3.25–3.14 (m, 2H), 3.00–2.89 (m, 1H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.69–1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 397 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 3

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-(カルボキシメチル)-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン 塩酸塩
 20



実施例 3 7 の化合物 (25 mg) を 6 N 塩酸 (2 mL) に溶かし、100 $^{\circ}$ C で 8 時間加熱攪拌した。反応溶液を 25 $^{\circ}$ C に冷却後減圧濃縮し、トルエンを加えて共沸させることで、表

題の化合物 (26 mg) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51–7.49 (m, 1H), 7.37–7.28 (m, 2H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.74–5.67 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.86–3.83 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.52–3.11 (m, 4H), 2.14–2.08 (m, 1H), 1.86–1.65 (m, 3H).

5 MS (ESI+) 430 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 4

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン



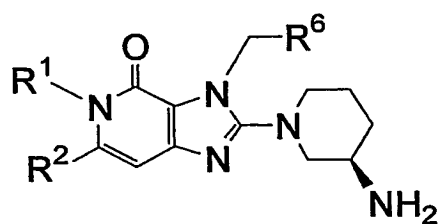
10 参考例 7 の化合物 (49 mg) に 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 (3 mL) を加え、25 °C で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ、水層をクロロホルムで洗浄した。続いて水層を 4N 水酸化ナトリウム水溶液で pH = 8 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物 (26 mg) を白色固体として得た。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.38 (m, 1H), 7.22–7.13 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.75–6.73 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.35–3.31 (m, 1H), 3.22–3.19 (m, 1H), 2.93–2.88 (m, 2H), 2.71–2.66 (m, 1H), 1.85–1.22 (m, 4H).

20 MS (ESI+) 372 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 4 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から実施例 5 ~ 11 の化合物を合成した。

1 2 9



实施例番号	R ¹	R ²	R ⁶	原料参考例番号
实施例 5	Me	MeO(O)C		参考例 1 3
实施例 6	H	Et ₂ N(CH ₂) ₃ O(O)C		参考例 1 4
实施例 7		H		参考例 2 2
实施例 8	EtOC(O)CH ₂	H		参考例 2 3
实施例 9		H		参考例 2 4
实施例 1 0		H		参考例 2 5
实施例 1 1	Me	H		参考例 1

实施例 5

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.38 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27-7.12 (m, 2H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.71 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 2H).

1 3 0

MS (ESI+) 430 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 6

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 5.72 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 6H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.59 (m, 2H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

MS (ESI+) 515 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 7

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.98 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 2H).

MS (ESI+) 476 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 8

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.71-5.59 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 444 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 9

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.84 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 1H), 7.30-6.89 (m, 5H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 5.70-5.52 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.09-2.73 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.78-1.50 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 1H).

MS (ESI+) 506 ($M^+ + 1$, 100%).

1 3 1

実施例 1 0

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.54 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.69-5.58 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 1H).

MS (ESI+) 506 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

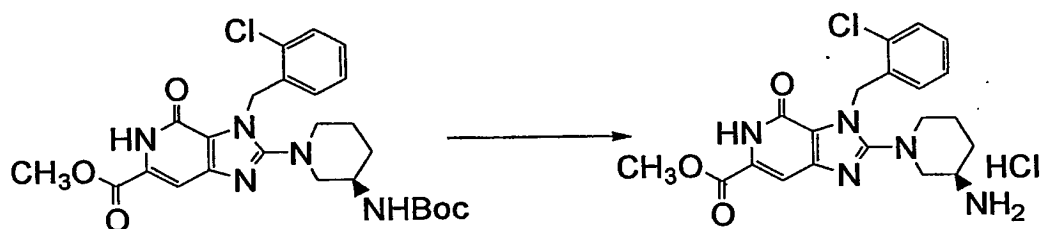
実施例 1 1

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.34 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.51-6.41 (m, 1H), 5.66-5.56 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 392 ($\text{M}^+ + 3$, 100%).

15 実施例 1 2

メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート 塩酸塩



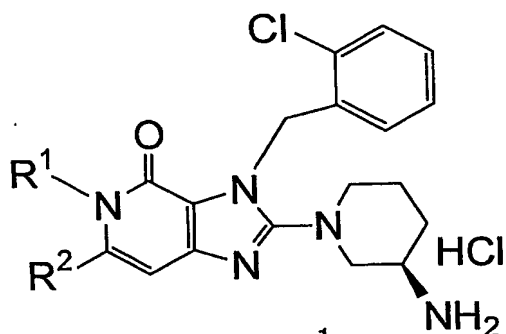
参考例 1 6 の化合物 (1.01 g) に 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキササン溶液 (10 mL) を加え、25 °C で 1 時間 攪拌 した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加えて共沸させ、1, 4-ジオキササンを完全に除去し、表題の化合物 (870 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 6.99-6.87 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.34-3.18 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H).

MS (ESI+) 416 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

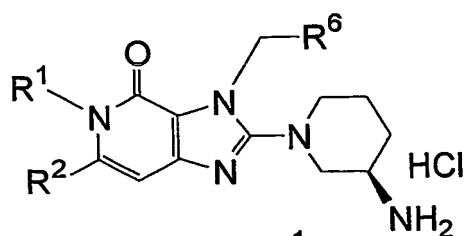
1 3 2

実施例 1 2 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から実施例 1 3 ～ 4 3 の化合物を合成した。



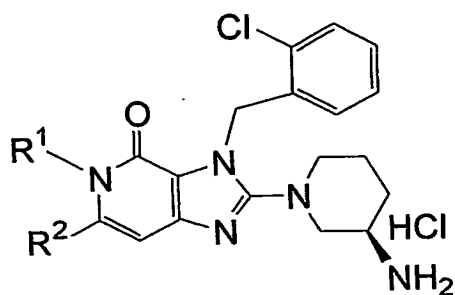
実施例番号	R ¹	R ²	原料参考例番号
実施例 1 3	H	CO ₂ H	参考例 1 7
実施例 1 4	H	EtO(O)C	参考例 4 8
実施例 1 5	Me	Me ₂ N(O)C	参考例 5 4
実施例 1 6	Me	CO ₂ H	参考例 4 7
実施例 1 7	H	Me ₂ CHO(O)C	参考例 4 9
実施例 1 8	H	BnO(O)C	参考例 5 0
実施例 1 9	H	H ₂ N(O)C	参考例 5 1
実施例 2 0	H		参考例 1 5

1 3 3



実施例番号	R ¹	R ²	R ⁶	原料参考例番号
実施例 2 1	Me	Me(O)C		参考例 3 2
実施例 2 2	Me	Ph(O)C		参考例 3 3
実施例 2 3	HOC(O)CH ₂	H		参考例 2 8
実施例 2 4	H	MeO(O)C		参考例 5 5
実施例 2 5	Me	HOCH ₂		参考例 6 4
実施例 2 6	H	CO ₂ H		参考例 5 6
実施例 2 7	H	MeO(O)C		参考例 5 7
実施例 2 8	H	CO ₂ H		参考例 6 5
実施例 2 9		H		参考例 6 6

1 3 4



实施例番号	R ¹	R ²	原料参考例番号
实施例 3 0		H	参考例 6 7
实施例 3 1	PhC(O)CH(Me)	H	参考例 2 6
实施例 3 2	PhO(CH ₂) ₂	H	参考例 2 7
实施例 3 3	Ph	H	参考例 6 8
实施例 3 4		H	参考例 6 9
实施例 3 5	Me	CH ₂ OPh	参考例 7 0
实施例 3 6	Me		参考例 7 1
实施例 3 7	Me	NCCH ₂	参考例 7 2
实施例 3 8	Me		参考例 3 4
实施例 3 9	Me	PhCH ₂ (O)C	参考例 3 5
实施例 4 0	Me		参考例 3 6
实施例 4 1	Me	i-Pr(O)C	参考例 3 7
实施例 4 2	Me		参考例 3 8
实施例 4 3	Me	CHO	参考例 3 9

实施例 1 3

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.03-6.87 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H)

1 3 5

, 3.37-3.18 (m, 2H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 402 ($M^+ + 1$, 100%) .

实施例 1 4

5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.40 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 1H), 5.76-5.70 (m, 2H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 2H) 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

10 MS (ESI+) 430 ($M^+ + 1$, 100%) .

实施例 1 5

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.38 (m, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H).

15 , 3H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H).

MS (ESI+) 443 ($M^+ + 1$, 100%) .

实施例 1 6

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.47 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 2H).

20 0-3.41 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 416 ($M^+ + 1$, 100%) .

实施例 1 7

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 1H), 3.53-3.32 (m, 3H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

25 2H), 7.15-7.02 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 1H), 3.53-3.32 (m, 3H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

MS (ESI+) 444 ($M^+ + 1$, 100%) .

实施例 1 8

30 MS (ESI+) 492 ($M^+ + 1$, 100%) .

实施例 1 9

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43–7.38 (m, 1H), 7.30–7.15 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.89–6.81 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.73–3.63 (m, 1H), 3.51–3.39 (m, 1H), 3.37–3.13 (m, 2H), 3.04–2.92 (m, 1H), 2.08–1.96 (m, 1H), 1.81–1.69 (m, 1H), 1.65–1.49 (m, 2H).
MS (ESI+) 401 ($\text{M}^+ + 1$, 100%) .

实施例 2 0

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.38–7.25 (m, 2H), 7.00–6.94 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.79–4.71 (m, 2H), 4.09–3.97 (m, 2H), 3.95–3.77 (m, 3H), 3.74–3.55 (m, 5H), 3.53–3.41 (m, 1H), 3.38–3.06 (m, 4H), 2.17–2.05 (m, 1H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 2H).
MS (ESI+) 515 ($\text{M}^+ + 1$, 100%) .

实施例 2 1

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50–7.47 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 6.83–6.81 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.75–3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.31–3.20 (m, 2H), 3.04–2.93 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.17–2.05 (m, 1H), 1.88–1.74 (m, 1H), 1.71–1.55 (m, 2H).
MS (ESI+) 414 ($\text{M}^+ + 1$, 100%) .

实施例 2 2

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98–7.93 (m, 2H), 7.78–7.70 (m, 1H), 7.62–7.54 (m, 2H), 7.51–7.45 (m, 1H), 7.38–7.23 (m, 2H), 6.95–6.83 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.78–3.62 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.48–3.39 (m, 1H), 3.38–3.18 (m, 2H), 3.09–2.95 (m, 1H), 2.17–2.04 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 1H), 1.74–1.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 476 ($\text{M}^+ + 1$, 100%) .

实施例 2 3

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56–7.59 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37–7.24 (m, 2H), 7.07–7.00 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.88–3.79 (m, 1H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.39–3.23 (m, 2H), 3.17–3.07 (m, 1H), 2.17–2.08 (m, 1H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.74–1.61 (m, 2H).

1 3 7

MS (ESI+) 416 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 2 4

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.46 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14-7.03 (m, 1H), 6.78-6.63 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.5
5 5-3.42 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1
.93-1.80 (m, 1H), 1.78-1.51 (m, 2H).

MS (ESI+) 434 ($M^+ + 1$, 100%) .

实施例 2 5

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.18-7.11
10 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.79-5.69 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H)
, 3.65 (s, 3H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1
.92-1.80 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H).

MS (ESI+) 402 ($M^+ + 1$, 100%) .

实施例 2 6

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.48 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16-7.09 (m,
15 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H)
, 3.40-3.29 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1
H), 1.79-1.64 (m, 2H).

MS (ESI+) 420 ($M^+ + 1$, 100%) .

20 实施例 2 7

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (s, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 5.07-5.00 (m,
2H), 3.96 (s, 3H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.37-3.16 (m, 2H)
, 2.28-2.13 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.91-1.69 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1
.76 (s, 3H).

25 MS (ESI+) 360 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 2 8

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (s, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 5.10-4.98 (m,
2H), 3.92-3.75 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.39-3.13 (m, 2H), 2.25-2.13 (m,
1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.91-1.64 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

30 MS (ESI+) 346 ($M^+ + 1$, 100%).

1 3 8

实施例 2 9

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.35 (m, 2H), 7.33-7.13 (m, 4H), 7.05-6.85 (m, 3H), 6.67-6.69 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.51-3.36 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H).
MS (ESI+) 464 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

实施例 3 0

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.42 (m, 3H), 7.31-7.15 (m, 5H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 2H).
MS (ESI+) 452 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

实施例 3 1

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91-7.84 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.38-6.28 (m, 1H), 5.72-5.58 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.32-3.16 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 3H).
MS (ESI+) 490 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

20 实施例 3 2

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77-7.68 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.38-7.16 (m, 4H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.92-6.77 (m, 3H), 6.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.40 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 2H).
MS (ESI+) 478 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

实施例 3 3

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.40 (m, 5H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.50-3.15 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.72

-1.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 434 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 3 4

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.54 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.41-7.18
5 (m, 6H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.90-3.75 (m,
1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.18-2.05
(m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.7-1.52 (m, 2H).

MS (ESI+) 452 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 3 5

10 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.46 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.10-6.97
(m, 3H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H)
, 3.63 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2
.14-2.05 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H).

MS (ESI+) 478 ($M^+ + 1$, 100%).

15 实施例 3 6

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.87 (s,
1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.69-6.57 (m, 3H), 5.71 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.77
(s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.73-3.12 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.18-2.10 (m
, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.81-1.61 (m, 2H).

20 MS (ESI+) 508 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 3 7

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.45 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 6.96-6.94
(m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.82-3.56 (m, 3H), 3.57
(s, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.88-1.6
25 2 (m, 3H).

MS (ESI+) 411 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 3 8

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.21-8.18 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.53-7.5
0 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.89-6.85 (m, 3H), 6.64 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 5
30 .59 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.34 (s, 3H),

1 4 0

3.34-3.32 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 2H).

MS (ESI+) 520 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 3 9

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.16-8.10 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 7H), 6.65-6.62 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 2H).

MS (ESI+) 490 ($M^+ + 1$, 100%).

10 実施例 4 0

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.09-8.03 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.68-2.67 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 2H).

MS (ESI+) 506 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 4 1

20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.25-8.11 (m, 3H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.22 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

MS (ESI+) 442 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 4 2

25 MS (ESI+) 439 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 4 3

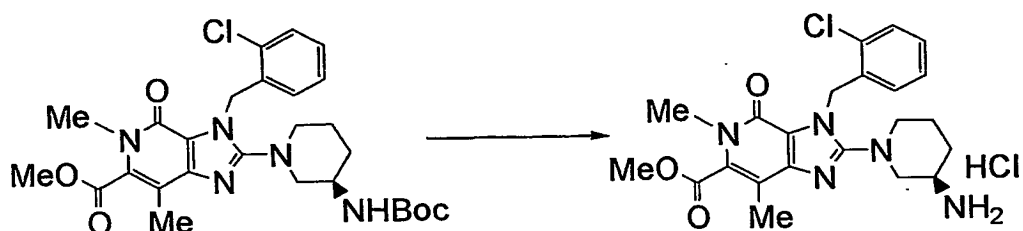
MS (ESI+) 400 ($M^+ + 1$, 64%).

実施例 4 4

メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5,7-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

30

1 4 1



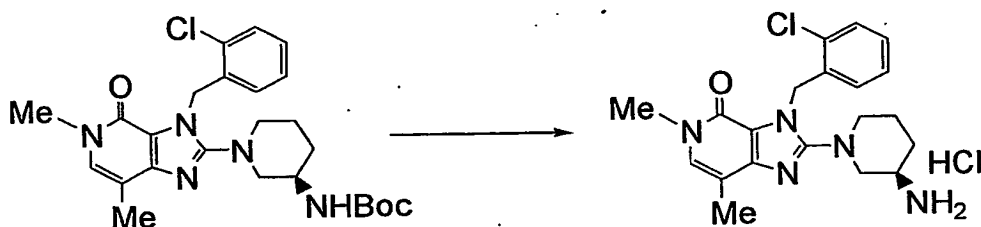
実施例 1 2 と同様の方法で、参考例 4 0 から表題の化合物 (260 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49–7.47 (m, 1H), 7.30–7.21 (m, 2H), 6.88–6.86 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82–3.72 (m, 1H), 3.50–3.38 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.35–3.21 (m, 2H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.86–1.75 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 2H).

MS (ESI+) 444 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 4 5

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5,7-ジメチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン



実施例 1 2 と同様の方法で、参考例 4 3 から表題の化合物を合成した。

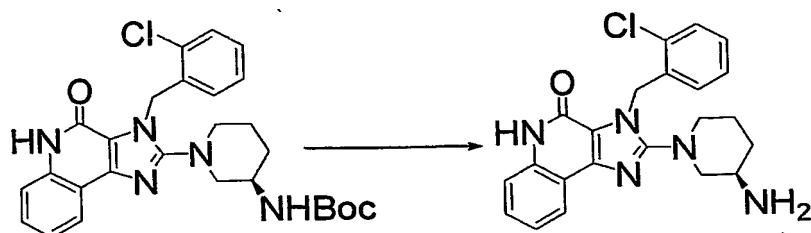
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51–7.41 (m, 1H), 7.38–7.25 (m, 2H), 7.08–6.98 (m, 1H), 5.80–5.69 (m, 2H), 3.95–3.83 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.54–3.30 (m, 3H), 3.20–3.09 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18–2.05 (m, 1H), 1.91–1.77 (m, 1H), 1.75–1.58 (m, 2H).

MS (ESI+) 386 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 4 6

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-オン

1 4 2



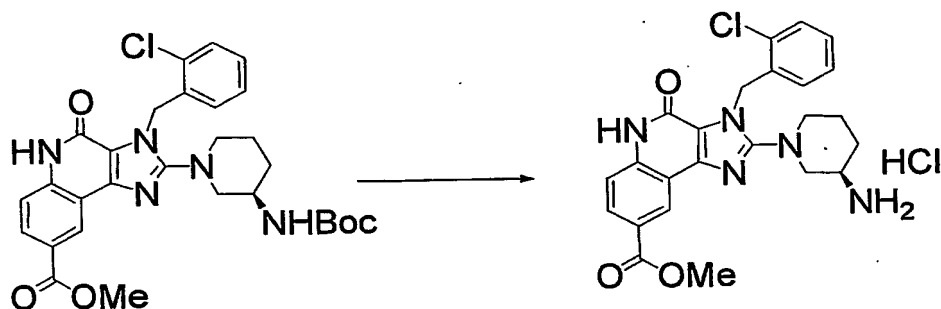
実施例 4 と同様の方法で、表題の化合物 (33 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23–8.18 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.23–7.18 (m, 1H), 7.14–7.09 (m, 2H), 6.79–6.75 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 3.42–3.34 (m, 1H), 3.29–3.20 (m, 1H), 3.04–2.90 (m, 2H), 2.85–2.73 (m, 1H), 1.97–1.84 (m, 1H), 1.81–1.69 (m, 1H), 1.35–1.20 (m, 2H).

MS (ESI $^+$) 408 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 4 7

10 メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボキシレート 塩酸塩



実施例 1 2 と同様の方法で、表題の化合物 (5.3 mg) を合成した。

15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 1.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.70–7.61 (m, 1H), 7.57–7.47 (m, 1H), 7.34–7.17 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89–3.85 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.77–3.54 (m, 2H), 3.48–3.32 (m, 1H), 3.13–3.08 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.71–1.54 (m, 2H).

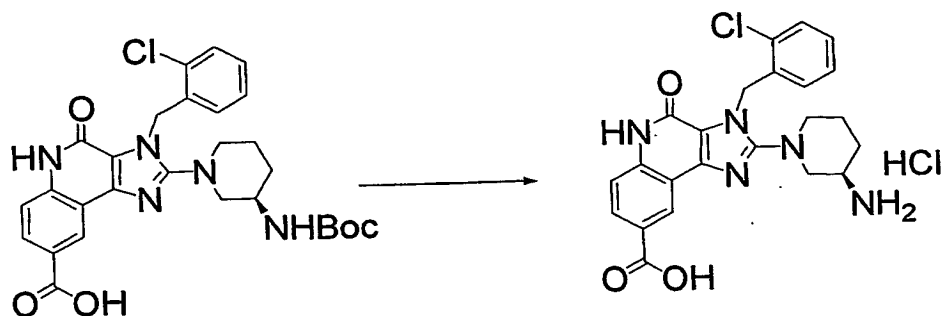
MS (ESI $^+$) 466 ($M^+ + 1$, 100%).

20 実施例 4 8

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒド

143

ロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸 塩酸塩

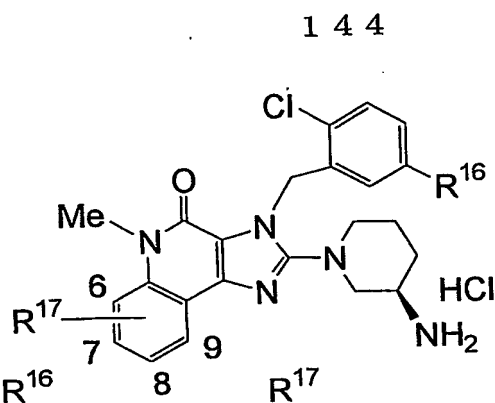


実施例 12 と同様の方法で、表題の化合物 (2.6 mg) を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.33–7.22 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 1.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.75 (brs, 1H), 3.83–3.05 (m, 8H), 2.13–2.11 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.73–1.33 (m, 2H).

MS (ESI+) 452 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 12 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から実施例 49～72 の化合物を合成した。



实施例番号	R ¹⁶	R ¹⁷	原料参考例番号
实施例 4 9	H	6-CO ₂ Me	参考例 7 6
实施例 5 0	H	8-CO ₂ Me	参考例 7 9
实施例 5 1	H	8-CO ₂ H	参考例 1 2 1
实施例 5 2	H	6-CO ₂ H	参考例 1 2 3
实施例 5 3	H	7-CO ₂ Me	参考例 7 8
实施例 5 4	H	7-CO ₂ H	参考例 1 2 0
实施例 5 5	H	7,9-CO ₂ Me	参考例 8 0
实施例 5 6	H	7,9-CO ₂ H	参考例 1 2 4
实施例 5 7	H	H	参考例 1 5 1
实施例 5 8	F	7-CO ₂ H	参考例 8 6
实施例 5 9	H	6-MeO/7-CO ₂ Et	参考例 8 1
实施例 6 0	H	6,8-F/7-CO ₂ Et	参考例 8 2
实施例 6 1	F	8-CO ₂ Me	参考例 8 3
实施例 6 2	H	7- $\left[\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OC(O)} \right]$	参考例 1 0 7
实施例 6 3	H	7- $\left[\text{t-BuC(O)OCH}_2\text{OC(O)} \right]$	参考例 1 1 5
实施例 6 4	F	7- $\left[\text{EtOC(O)OCH(Me)OC(O)} \right]$	参考例 1 1 6
实施例 6 5	H	8-CH ₂ CO ₂ H	参考例 1 2 5
实施例 6 6	H	8-CH ₂ CO ₂ Et	参考例 8 7
实施例 6 7	F	7-MeO/8-CO ₂ H	参考例 1 2 6
实施例 6 8	F	6-MeO/8-CO ₂ H	参考例 1 2 7
实施例 6 9	F	$\text{HO} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O(O)C}$	参考例 1 1 7
实施例 7 0	F	Me ₂ N(CH ₂) ₂ O(O)C	参考例 1 1 8
实施例 7 1	F	7,9-CO ₂ H	参考例 1 2 8
实施例 7 2	F	7,9-CO ₂ Me	参考例 9 1

实施例 4 9

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.05 (brd, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.68-3.44 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H).
MS (ESI+) 480 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

实施例 5 0

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 2.0$, 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.1$, 7.7 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H).
MS (ESI+) 480 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

15 实施例 5 1

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 2.0$, 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.1$, 7.7 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.93 (brd, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.74-3.37 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 3H).
MS (ESI+) 466 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

实施例 5 2

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.36-7.07 (m, 3H), 5.78 (brs, 2H), 3.75-3.52 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 3H).
MS (ESI+) 466 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

实施例 5 3

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.33-7.14 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H).

1 4 6

H), 3.67–3.65 (m, 1H), 3.59–3.44 (m, 1H), 3.38–3.25 (m, 1H), 3.08–3.06 (m, 1H), 2.16–2.13 (m, 1H), 1.83–1.59 (m, 3H).

MS (ESI+) 480 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 5 4

- 5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 1.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.33–7.19 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.65 (bs, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51–3.43 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25–3.18 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.87–2.81 (m, 1H), 2.01–1.94 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59–1.52 (m, 2H).
- 10 MS (ESI+) 466 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 5 5

- ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30–7.17 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.75 (brs, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67–3.65 (m, 1H), 3.59–3.57 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.82–1.66 (m, 3H).
- 15 MS (ESI+) 538 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 5 6

- ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36–7.24 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.82 (brs, 2H), 3.88–3.18 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.84–1.74 (m, 3H).
- 20 MS (ESI+) 509 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 5 7

- ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.61–7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 1.2, 7.9$ Hz, 1H), 7.38–7.13 (m, 3H), 6.64 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.63 (brs, 2H), 3.69–3.62 (m, 4H), 3.33 (m, 1H), 3.24–3.17 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.53 (m, 2H).
- 25 MS (ESI+) 422 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 5 8

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.10 (bs, 3H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.60 (s,
- 30

1 4 7

2H), 3.57 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.08 (m, 1H),
2.92 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.60–1.55 (m, 2H)

MS (ESI+) 484 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 5 9

5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (brs, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54–3.52 (m, 2H), 3.42–3.39 (m, 1H), 3.14–3.08 (m, 1H), 2.15–2.13 (m, 1H), 1.88–1.84 (m, 1H), 1.74–1.67 (m, 2H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
10 MS (ESI+) 524 ($M^+ + 1$, 54%), 400 (77%), 125 (100%).

実施例 6 0

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (dd, $J = 8.8$ and 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88–3.85 (m, 3H), 3.76–3.73 (m, 1H), 3.51 (brs, 1H), 3.20 (brs, 2H), 3.02 (brs, 1H), 2.12 (brs, 1H), 1.81 (brs, 1H), 1.69–1.65 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
15 MS (ESI+) 530 ($M^+ + 1$, 89%), 406 (69%), 125 (100%).

20 実施例 6 1

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.12–8.09 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.59–1.55 (m, 2H)
25 MS (ESI+) 498 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 6 2

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.5$, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.5$, 8.1 Hz, 1H), 7.33–7.20 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.64 (brs, 2H), 4.73 (brs, 2H), 3.93–3.19 (m, 13H), 3.71 (s, 3H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.88–2.81 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 1
30

1 4 8

H), 1.77 (m 1H), 1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 579 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 6 3

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.49
5 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.78 (s,
2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.15 (m, 1H),
2.14 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)
MS (ESI+) 580 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 6 4

10 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.57
(m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.23 (1,
 $J = 7.08$ Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 1H),
3.35 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H),
1.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.33 (m, 3H).
15 MS (ESI+) 600 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 6 5

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (bs, 3H), 8.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55-
7.43 (m, 3H), 7.31-7.18 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.
73 (s, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.17 (m, 2H), 3.08-3.05
20 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.56-1.5
1 (m, 2H).
MS (ESI+) 480 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 6 6

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (bs, 3H), 8.08 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.56-
25 7.44 (m, 3H), 7.32-7.14 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.
09 (dd, $J = 7.2, 14.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.66 (s, 3H
, 3.29-3.22 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 1.95-1.93 (m,
1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
MS (ESI+) 508 ($M^+ + 1$, 100%).

30 实施例 6 7

1 4 9

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 8.28 (brs, 3H), 7.58 (dd, $J = 5.1$ and 8.8 Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 3.0$ and 8.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.9$ and 9.3 Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 17.9$ and 18.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.30–3.18 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.85–1.70 (m, 1H), 1.65–1.45 (m, 2H).

MS (ESI+) 514 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 6 8

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.29 (brs, 3H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.1$ and 8.7 Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 2.9$ and 8.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 2.9$ and 9.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 17.9$ and 18.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72–3.62 (m, 1H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.30–3.18 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.68–1.42 (m, 2H).

MS (ESI+) 514 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 6 9

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59–3.56 (m, 3H), 3.48–3.40 (m, 2H), 3.26–3.40 (m, 2H), 3.26–3.21 (m, 2H), 3.05–2.98 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.68–1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 558 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 7 0

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (m, 1H), 8.19 (bs, 3H), 8.04 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.68–4.66 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60–3.45 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.08 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.63–1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 555 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 7 1

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 5.1$,

1 5 0

8.0 Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 6.65 (dd, $J = 2.9, 9.3$ Hz, 1H), 5.59 (brs, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.51-1.49 (m, 1H).

5 MS (ESI+) 528 ($M^+ + 1$, 100%).

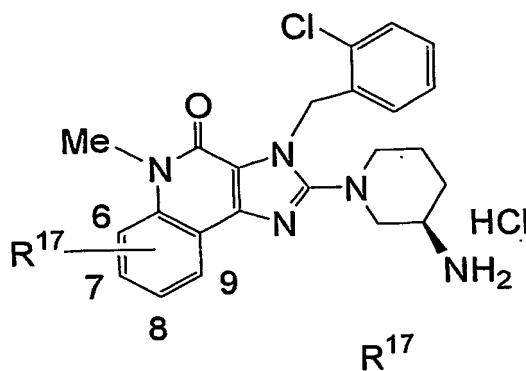
実施例 7 2

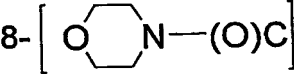
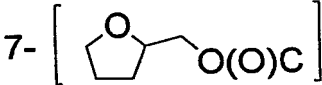
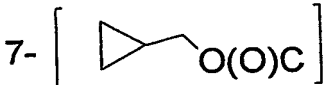
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 5.0, 9.3$ Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.9, 9.3$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.96
10 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H).

MS (ESI+) 556 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 1 2 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から実施例 7 3 ~ 8 5 の化
15 合物を合成した。

1 5 1



实施例番号	R ¹⁷	原料参考例番号
实施例 7 3	8-OCHF ₂	参考例 8 4
实施例 7 4	7-C(O)NH ₂	参考例 1 0 0
实施例 7 5	7-CN	参考例 9 9
实施例 7 6	8- 	参考例 1 0 2
实施例 7 7	8-C(O)NMe ₂	参考例 1 0 3
实施例 7 8	7-CH ₂ OMe	参考例 1 0 4
实施例 7 9	7-CO ₂ Et	参考例 1 0 6
实施例 8 0	7-CO ₂ (i-Pr)	参考例 1 0 8
实施例 8 1	7-CO ₂ (i-Bu)	参考例 1 0 9
实施例 8 2	7- 	参考例 1 1 0
实施例 8 3	7-CO ₂ CH(Me)CH(Me) ₂	参考例 1 1 1
实施例 8 4	7- 	参考例 1 1 2
实施例 8 5	7-CC ₂ (CH ₂) ₃ OEt	参考例 1 1 3

实施例 7 3

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.35-7.10 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 5.64 (brs, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38-3.20 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 2H).

MS (ESI+) 488 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 7 4

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39–7.28 (m, 1H), 7.22–7.08 (m, 2H), 5.75 (brs, 2H), 4.01–3.93 (m, 2H), 3.83–2.97 (m, 6H), 2.17 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.74 (m, 2H).

MS (ESI+) 465 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 7 5

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52–8.49 (m, 1H), 8.07 (brs, 1H), 7.72 (brd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (brd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35–7.15 (m, 2H), 6.99–6.97 (m, 1H), 5.78 (brs, 2H), 3.95–3.91 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59–3.53 (m, 2H), 3.47–3.34 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.85–1.70 (m, 3H).

MS (ESI+) 447 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 7 6

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (m, 1H), 7.78–7.75 (m, 2H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.36–7.27 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 5.68–5.58 (m, 2H), 4.14–4.10 (m, 1H), 3.86–3.24 (m, 12H), 3.65 (s, 3H), 2.15 (brs, 1H), 1.90–1.74 (m, 3H).

MS (ESI+) 535 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 7 7

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.60–8.53 (m, 1H), 7.80–7.66 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27–7.13 (m, 2H), 7.10–6.98 (m, 1H), 5.63–5.42 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.64–3.55 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.49–3.46 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.84–1.68 (m, 3H).

MS (ESI+) 493 ($M^+ + 1$, 100%).

25 実施例 7 8

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36–7.26 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.80 (brs, 2H), 4.65 (brs, 2H), 3.99 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.74–3.71 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.24–3.17 (m, 1H), 2.16

30 (m, 1H), 1.88–1.72 (m, 3H).

1 5 3

MS (ESI+) 466 ($M^+ + 1$, 000%).

実施例 7 9

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.1, 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.0, 14.1$ Hz, 2H), 3.93-3.66 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26 (brs, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

10 MS (ESI+) 494 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 8 0

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.40-3.12 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

MS (ESI+) 508 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 8 1

20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 1.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.37-3.19 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.11-1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 15.8$ Hz, 6H).

25 MS (ESI+) 522 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 8 2

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.3 (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.40-3.12 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

30 2-7.20 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.40-3.12 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

1 5 4

(d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.37-4.18 (m, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.32-3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.07-1.54 (m, 8H).

MS (ESI+) 550 ($M^+ + 1$, 100%).

5

実施例 8 3

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.69-5.56 (m, 2H), 4.99-4.92 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.37-3.19 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.97 (dd, $J = 3.5, 6.6$ Hz, 6H).

MS (ESI+) 536 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 8 4

15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (brs, 1H), 7.92 (dd, $J = 0.7, 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 2H), 0.41-0.36 (m, 2H).

MS (ESI+) 520 ($M^+ + 1$, 100%).

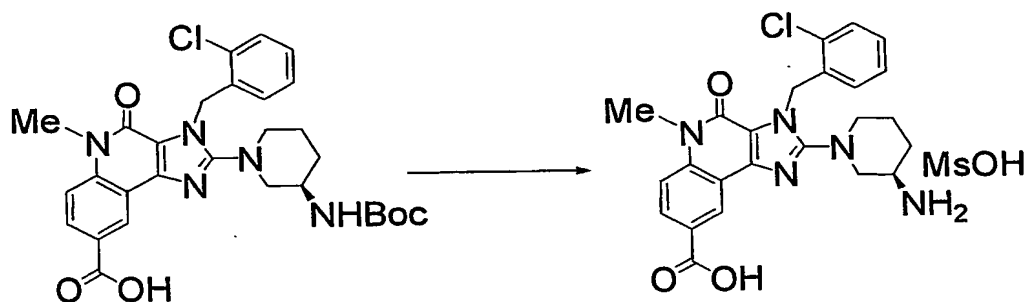
実施例 8 5

25 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.1, 7.9$ Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 7.0, 14.1$ Hz, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

30 MS (ESI+) 552 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 86

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸 メタンスルホン酸塩



5

2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸 (1.5 g) の 1,4-ジオキサン (50 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (770 μ L) を滴下後、90°C で 4 時間攪拌した。反応後、析出した固体をろ過し、得られた固体を 2-プロパノールで再結晶し、表題の化合物 (780 mg) を白色固体として得た。

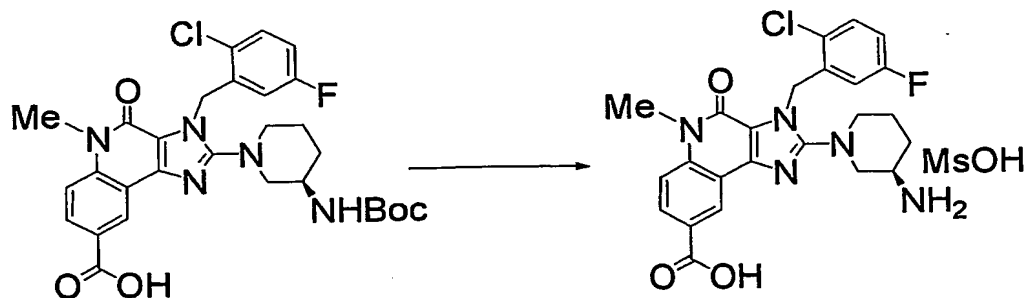
10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.92 (bs, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 2H)

15 MS (ESI+) 466 ($M^+ + 1$, 100%) .

実施例 87

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸 メタンスルホン酸塩



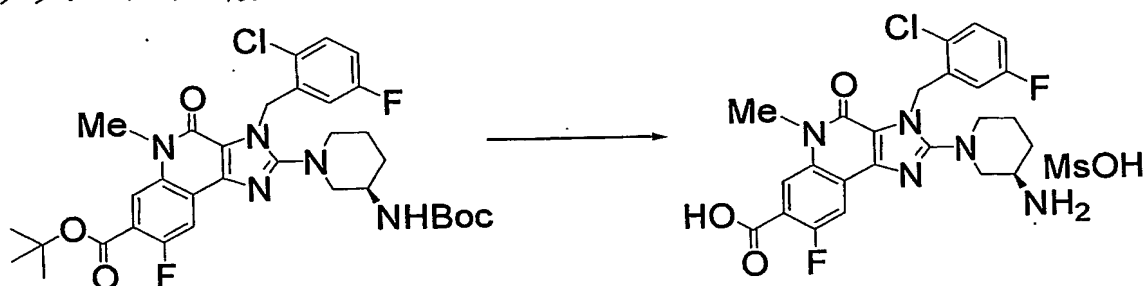
20

実施例 86 と同様の方法で、表題の化合物 (447 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.95 (bs, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 2H)
MS (ESI+) 484 ($M^+ + 1$, 100%) .

実施例 88

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸
メタンスルホン酸塩



実施例 86 と同様の方法で、表題の化合物 (1.2 g) を合成した。

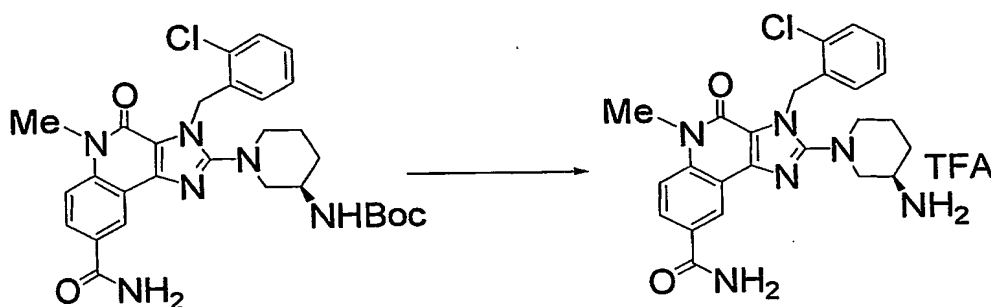
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.74-5.65 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 2H).

MS (ESI+) 502 ($M^+ + 1$, 100%) .

20 実施例 89

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

1 5 7



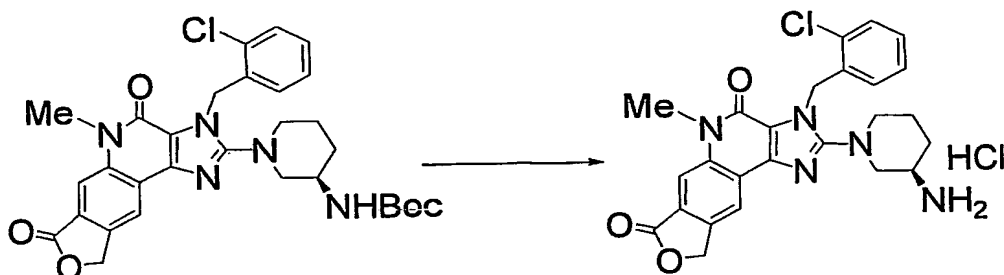
tert-ブチル{(3R)-1-[8-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-
-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}
カルバメート (23.9 mg) に 4N塩酸/1, 4-ジオキササン溶液 (2 ml) を加え、25 °C で
2 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮にて留去したのち、分取用の高速液体クロマトグ
ラフィーにて精製し、表題の化合物 (8.2 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 2.2, 9.0
Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.28-7.
.09 (m, 2H), 6.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.35 (d,
J = 17.2 Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.4
3-3.34 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.97-2.91 (m 1H), 2.09 (m, 1H), 1.85-1.
63 (m, 3H).

MS (ESI+) 465 (M⁺+1, 100%).

実施例 90

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-5,9-ジヒド
ロ-3H-フロ[3,4-g]イミダゾ[4,5-c]キノリン-4,7-ジオン塩酸塩



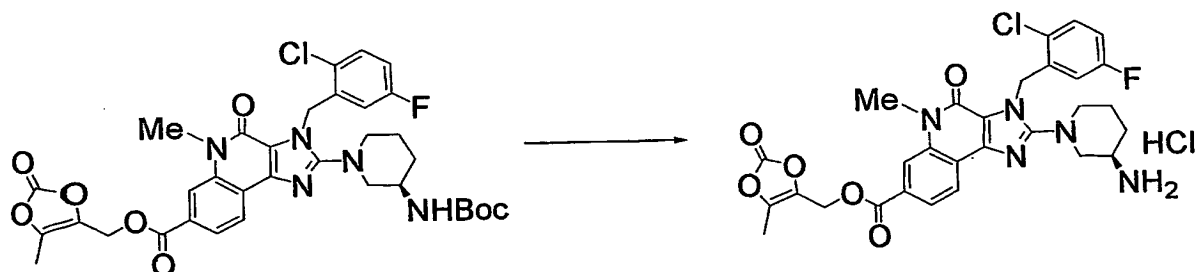
tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4,7-ジオキソ-4,5,7,9-
テトラヒドロ-3H-フロ[3,4-g]イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル
}カーバメート (3.7 mg) のクロロホルム (1 mL) 溶液に 4N塩酸/1, 4-ジオキササン (1 mL) を滴下後、室温で 4 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮し、得られた固体

をアセトニトリルで洗浄、濾取し、表題の化合物 (3.8 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+) 496 ($M^+ + 1$, 100%) .

実施例 9 1

- 5 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート塩酸塩



- 10 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル2-[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレートの化合物 (53 mg) のクロロホルム (2 mL) 溶液に4N塩酸/1,4-ジオキサン (2 mL) を滴下後、室温で4時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮し、得られた固体をアセトニトリルで洗浄、濾取し、表題の化合物 (24.4 mg) を淡黄色固体として得た。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 3H)

MS (ESI+) 596 ($M^+ + 1$, 100%) .

20 実施例 9 2

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]-1,6-ナフチリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

159



実施例 89 と同様の方法で、表題の化合物 (1.0 mg) を合成した。

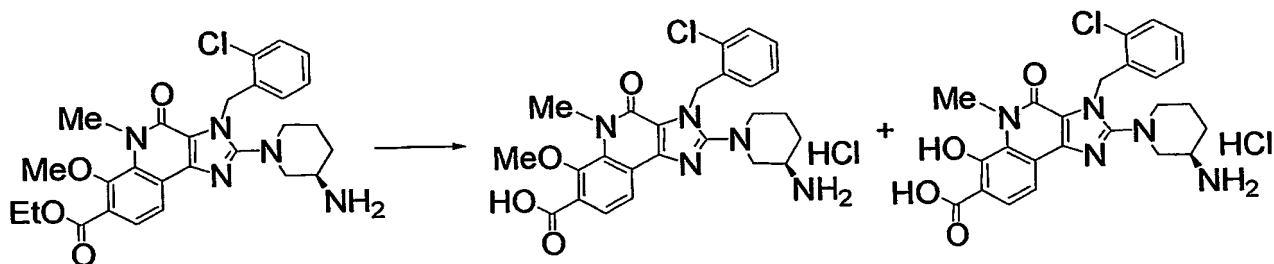
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (s, 1H), 8.46–8.58 (m, 1H), 7.75–7.66 (m, 1H), 7.46–7.35 (m, 1H), 7.04–6.97 (m, 1H), 6.56–6.48 (m, 1H), 5.65–5.53 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61–2.90 (m, 5H), 2.08–1.95 (m, 1H), 1.85–1.51 (m, 3H).

MS (ESI+) 441 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 93

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩



エチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート (84.1 mg) を 36% 塩酸に溶解させ、反応溶液を加熱還流下、3 時間攪拌した。反応溶液を冷却し、ろ過した。得られた白色個体を減圧下乾燥することによって、2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩 (40.1 mg) を得た。また、ろ液を濃縮することによって、2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩 (28.3 mg) を白色固体として得た。

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-メトキシ-5-メチル

160

-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.08 (brs, 1H), 5.77 (brs, 2H), 4.02 (brs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.22 (brs, 1H), 2.18 (brs, 1H), 1.88 (brs, 1H), 1.74 (brs, 2H).

MS (ESI $^+$) 496 ($\text{M}^+ + 1$, 25%), 372 (59%), 125 (100%).

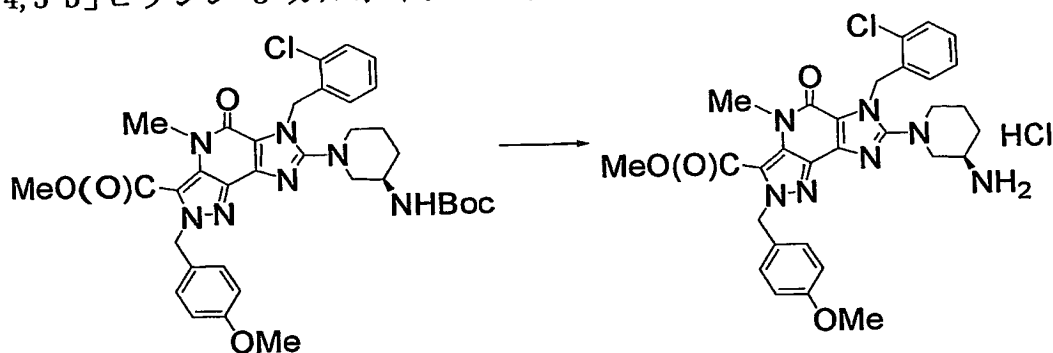
2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.9$, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (brs, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 2H).

MS (ESI $^+$) 482 ($\text{M}^+ + 1$, 25%), 358 (50%), 340 (32%), 125 (100%).

実施例 94

メチル 7-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-(2-クロロベンジル)-2-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルボキシレート 塩酸塩



メチル 7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-6-(2-クロロベンジル)-2-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルボキシレート (40.0 mg) の 4N 塩酸 / 1,4-ジオキサン溶液 (3 mL) を 48 時間放置した。溶媒を除去し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させ、ろ過、乾燥することによって、表題の化合物

1 6 1

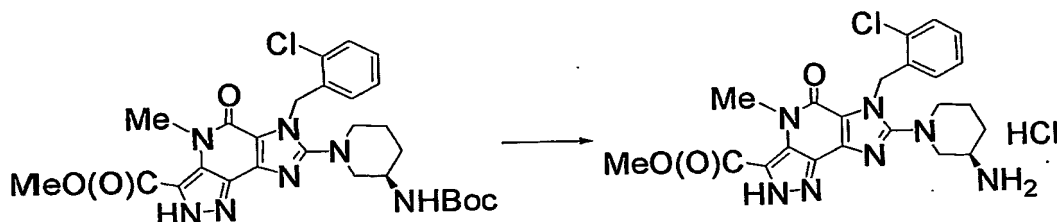
(26.7 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.49 (ddd, $J = 7.9, 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34–7.19 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.98–3.95 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.78–3.75 (m, 3H), 3.54–3.46 (m, 1H), 3.20–2.95 (m, 3H), 2.13–2.10 (m, 1H), 1.83 (brs, 1H), 1.72–1.65 (m, 2H).

MS (ESI^+) 590 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 9 5

- 10 メチル 7-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-(2-クロロベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルボキシレート 塩酸塩



- 15 メチル 7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-6-(2-クロロベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルボキシレート (94.6 mg) の4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (3 mL) を48時間放置した。溶媒を除去し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させ、ろ過、乾燥することによって、表題の化合物 (72.4 mg) を白色固体として得た。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.9, 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 7.9, 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85–3.73 (m, 1H), 3.58–3.47 (m, 2H), 3.26–3.23 (m, 1H), 3.08–3.04 (m, 1H), 2.12 (brs, 1H), 1.87–1.83 (m, 1H), 1.74–1.67 (m, 2H).

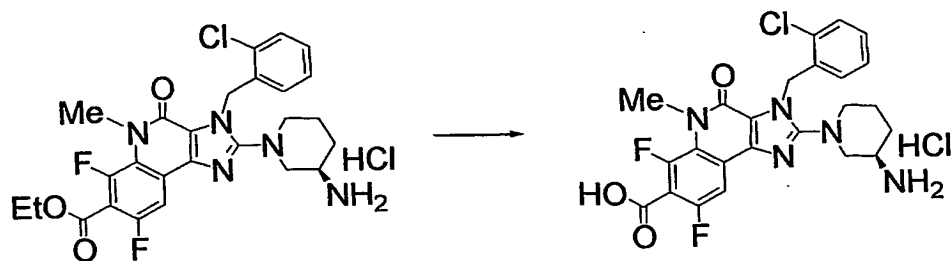
- 25 MS (ESI^+) 470 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 9 6

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6,8-ジフルオロ-5-

1 6 2

メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩



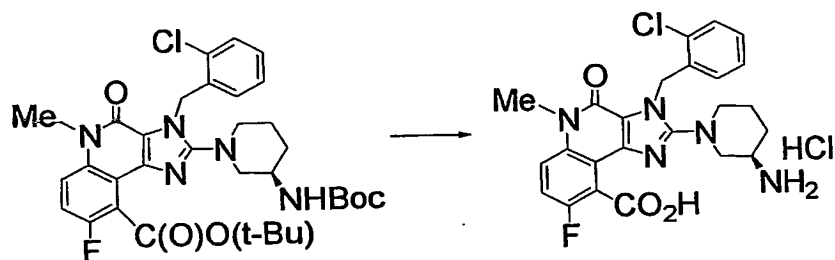
エチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6,8-ジフル
 オロ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシ
 レート 塩酸塩 (14.7 mg) を 36% 塩酸に溶解させ、反応溶液を加熱還流下、2 時間攪拌
 した。反応溶液を冷却し、減圧下溶媒を除去することによって、表題の化合物 (9.
 7 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (dd, $J = 8.8$ and 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J =$
 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J
 = 7.9 , 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.89-
 3.86 (m, 3H), 3.79 (dd, $J = 11.8$ and 2.5 Hz, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.36-
 3.30 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.8
 2 (s, 1H), 1.70-1.66 (m, 2H).

MS (ESI $^+$) 502 ($\text{M}^+ + 1$, 86%), 378 (68%), 125 (100%).

15 実施例 9 7

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-8-フルオロ-5-メチル
 -4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-9-カルボン酸 塩酸塩



tert-ブチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]
 -3-(2-クロロベンジル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ
 [4,5-c]キノリン-9-カルボキシレート (7.7 mg) の 4N 塩酸 / 1,4-ジオキサン溶液 (
 3 mL) を 12 時間放置した。溶媒を除去し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁さ

163

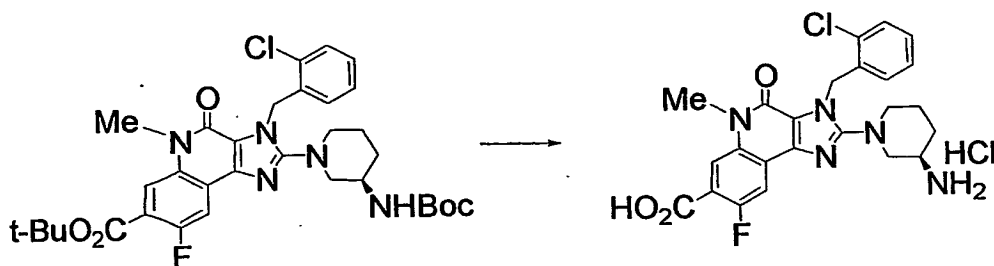
せ、ろ過、乾燥することによって、表題の化合物 (5.2 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75–7.71 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.28 (ddd, $J = 7.9, 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 7.9, 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70–3.57 (m, 4H), 3.21–3.09 (m, 2H), 1.82–1.57 (m, 3H).

MS (ESI^+) 484 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 98

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩



tert-ブチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート (57.2 mg) の4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (6 mL) を72時間放置した。溶媒を除去し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させ、ろ過、乾燥することによって、表題の化合物 (46.1 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 7.9, 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 7.9, 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.84 (dd, $J = 12.2$ and 3.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56–3.53 (m, 1H), 3.39–3.25 (m, 1H), 3.09–3.04 (m, 2H), 2.14 (brs, 1H), 1.86–1.81 (m, 1H), 1.73–1.64 (m, 2H).

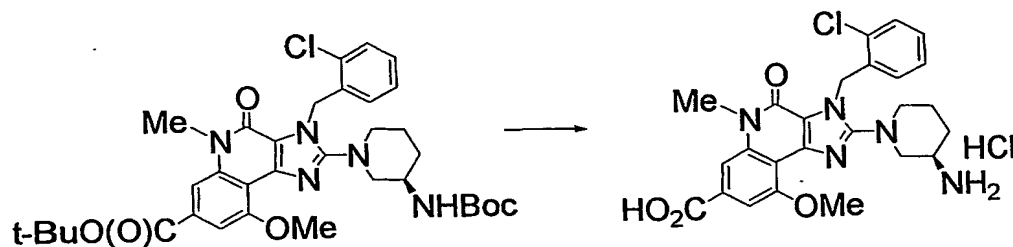
MS (ESI^+) 484 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

25 実施例 99

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-9-メトキシ-5-メチル

164

-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩



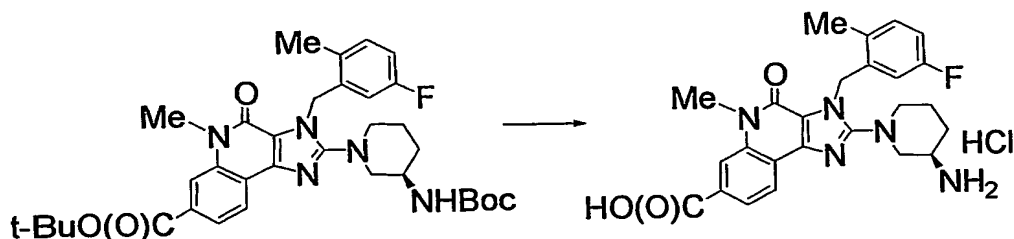
tert-ブチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-9-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート (122.1 mg) の4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (6 mL) に36%塩酸 (3 mL) を加え、混合物を90℃にて、1時間攪拌した。反応溶液を冷却後、溶媒を除去し、減圧下、乾燥することによって、表題の化合物 (68.2 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 2.17 (brs, 1H), 1.90 (brs, 1H), 1.77-1.69 (m, 2H).

MS (ESI $^+$) 496 ($\text{M}^+ + 1$, 38%), 372 (100%).

実施例 100

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(5-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-6-カルボン酸 塩酸塩



tert-ブチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(5-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート (62 mg) を4N塩酸/1,4-ジオキサン (10

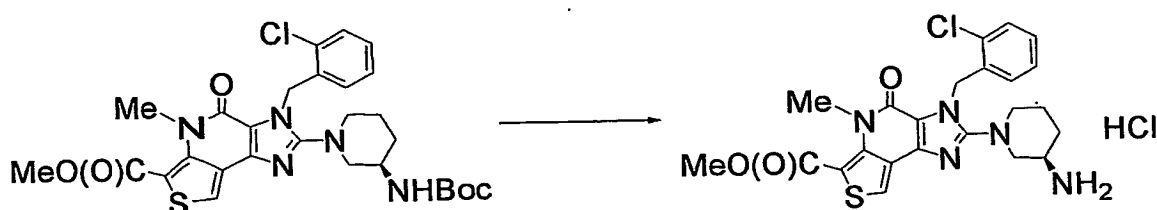
mL)に溶かし、封管中80℃で10時間加熱撹拌した。反応溶液を25℃に冷却後減圧濃縮し、トルエンを加えて共沸させることで、表題の化合物(37 mg)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (brs, 3H), 8.26 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.34-6.30 (m, 1H), 5.58 (d, J = 16.8Hz, 1H), 5.50 (d, J = 16.8Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.41-3.27 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.94-1.51 (m, 4H).

MS (ESI+) 464 (M⁺+1, 100%).

10 実施例101

メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-d]チエノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート 塩酸塩



15 メチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-d]チエノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート(112 mg)に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液(3 mL)を加え、25℃で20時間撹拌した。反応溶液にトルエンを加え溶媒を減圧濃縮し、表題の化合物(112 mg)を黄色固体として得た。

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.32-7.15 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H).

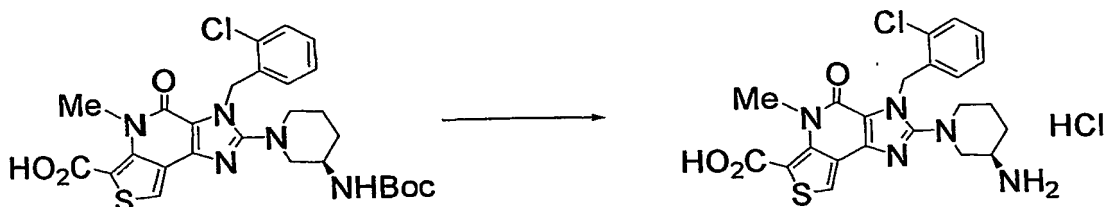
25 MS (ESI+) 486 (M⁺+1, 100%).

実施例102

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-

166

4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-d]チエノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸 塩酸塩



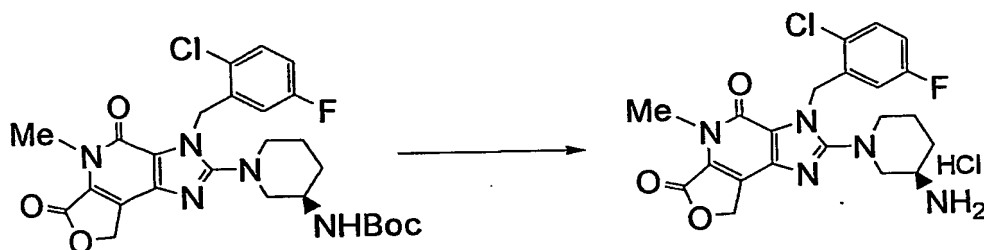
実施例 101 と同様の方法で、表題の化合物 (110 mg) を合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H),
 5 7.32-7.20 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.56 (brs, 2H), 3.73-3.42 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.31 (brs, 1H), 3.20-3.13 (brs, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 2H).

MS (ESI+) 472 (M^+ +1, 100%).

実施例 103

10 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-5,8-ジヒドロ-3H-フロ[3,4-b]イミダゾ[4,5-d]ピリジン-4,6-ジオン 塩酸塩

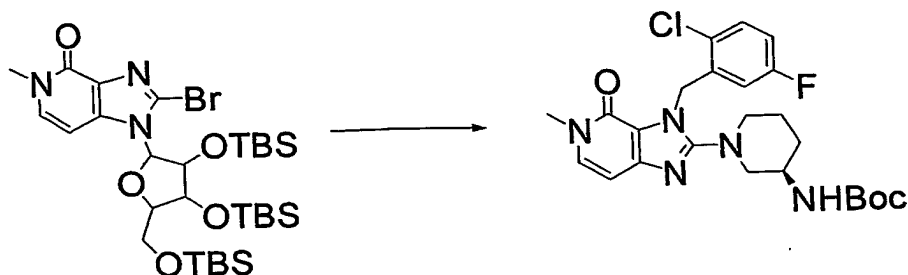


tert-ブチル { (3R)-1-[3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-3H-フロ[3,4-b]イミダゾ[4,5-d]ピリジン-3-イル]カルバメート (10 mg) に 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 (10 mL) を加え、25 °C で 1 時間
 15 攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加えて共沸させ、1, 4-ジオキサンを完全に除去し、表題の化合物を得た。

参考例 1

tert-ブチル { (3R)-1-[3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-
 20 -ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

167

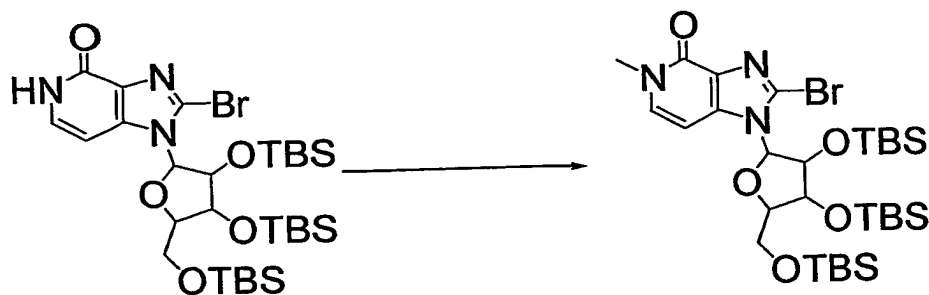


- 参考例 2 の化合物 (650 mg) に無水酢酸 (5 mL)、リン酸 (0.2 mL) を加えて 80 °C で 2 時間加熱撹拌した。生じた沈殿をろ取しクロロホルムで洗浄した後、デシケーターで乾燥させることで白色固体の生成物 (210 mg) を得た。この生成物を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶かし、2-クロロ-5-フルオロベンジルブロミド (150 μ L) と炭酸カリウム (256 mg) を加えて、室温で 16 時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により単離精製し、生成物 (72 mg) を白色アモルファスとして得た。この生成物をエタノール (3 mL) に溶かし、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (227 mg) を加え、100°C で封管中 28 時間加熱撹拌した。反応溶液を 25°C に冷却後、減圧濃縮し、クロロホルムを加え、10% 硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製することによって、表題の化合物 (68 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+) 490 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 2

2-ブromo-5-メチル-1-(2, 3, 5-トリ-O-t-ブチルジメチルシリル- β -D-リボフラノシル)イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4(5H)-オン



20

参考例 3 の化合物 (830 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸カ

リウム (334 mg)、18-クラウン-6 (43 mg)、ヨウ化メチル (224 μ L) を加えて 25 $^{\circ}$ C で 6 時間撹拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣

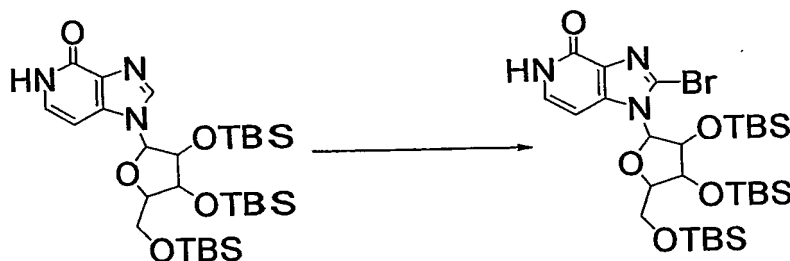
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 1

00/1) を用いて精製し、表題の化合物 (650 mg) を淡黄色固体として得た。
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.05 (m, 2H), 6.03-6.00 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

MS (ESI+) 704 ($\text{M}^+ + 3$, 100%).

参考例 3

2-ブromo-1-(2,3,5-トリ-O-t-ブチルジメチルシリル- β -D-リボフラノシル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オン



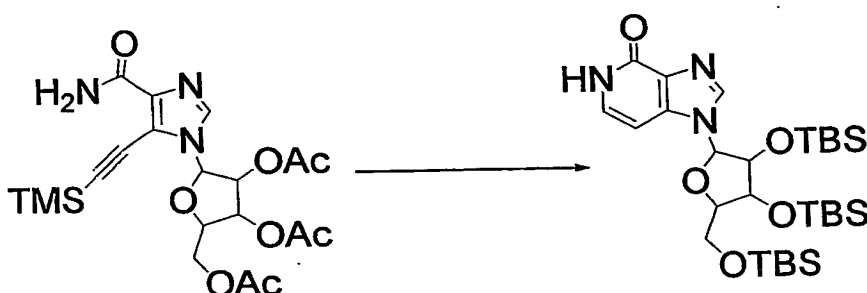
参考例 4 の化合物 (1.78 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を 0 $^{\circ}$ C に冷却し、n-ブチルリチウム (1.58M ヘキサン溶液、6.1 mL) を滴下し、滴下終了後 0 $^{\circ}$ C で撹拌した。1.5 時間後、反応溶液に 1,2-ジブromotetrafluoroethane (1.1 mL) を滴下し、滴下終了後、室温で 2 時間撹拌した。反応後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 20/1) により精製し、表題の化合物 (940 mg) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.13 (m, 2H), 6.06-6.00 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

MS (ESI+) 690 ($M^+ + 3$, 100%) .

参考例 4

1-(2,3,5-トリ-O-t-ブチルジメチルシリル-β-D-リボフラノシル)イミダゾ[4,5-c]
]ピリジン-4(5R)-オン



5

参考例 5 の化合物 (1.81g)、ジメチルアミン (40% 水溶液、10 mL)、エタノール (20 mL) の溶液をオートクレーブ中 80 °C で攪拌し、6 時間後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣にエタノール (10 mL) と 50% 酢酸水溶液 (10 mL) を加えて 25 °C で攪拌し、16 時間後反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶かし、t-ブチルジメチルシリルクロリド (3.3 g)、イミダゾール (3.8g) を加え、25 °C で 72 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 20/1) により精製し、表題の化合物 (1.79 g) を白色固体として得た。

10

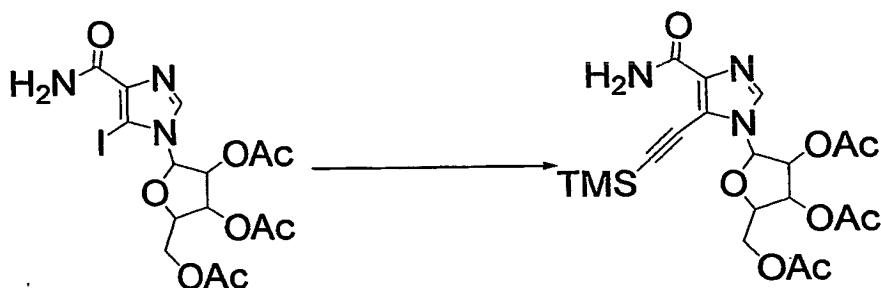
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.76 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

20 MS (ESI+) 610 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 5

5-(トリメチルシリルエチン-1-イル)-1-(2,3,5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)イミダゾール-4-カルボキシアミド

170



窒素雰囲気下、参考例6の化合物(3.14 g)のアセトニトリル(25 mL)溶液にトリメ
チル[(トリブチルスズ)エチニル]シラン (2.9 g)、塩化ビス(ベンゾニトリル)パラ
ジウム(II) (243 mg)を加えて、オートクレーブ中100℃で10時間攪拌した。反応後、
反応溶液をセライトろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 1
/2~0/1)により精製し、表題の化合物(2.17 g)を褐色のアモルファスとして得た

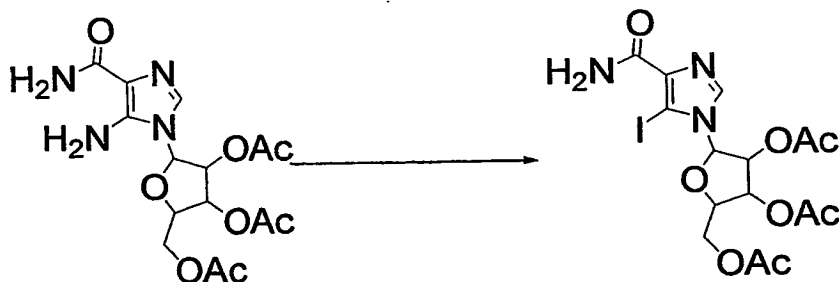
。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 6.03-6.01 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H),
5.41-5.37 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H),
2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.30 (s, 9H).

MS (ESI+) 466 (M⁺+1, 100%) .

参考例6

5-ヨード-1-(2,3,5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)イミダゾール-4-カル
ボキシアミド



亜硝酸イソペンチル(3.5 mL)、ジヨードメタン(25 mL)の溶液を100℃に加熱し、
5-アミノ-1-(2,3,5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)イミダゾール-4-カル
ボキシアミド(2.0 g)のジクロロメタン(10 mL)溶液を滴下後、100℃で1.5時間攪拌
した。放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：クロロホルム/メタ

171

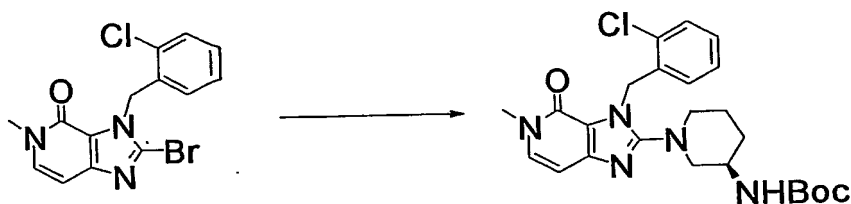
ノール = 100/0~100/5)によりジヨードメタンを除去し、表題の化合物(1.75 g)を単離精製し、淡黄色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 6.02-5.98 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

MS (ESI+) 496 ($\text{M}^+ + 1$, 67%).

参考例7

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



2-ブロモ-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン (51 mg) のエタノール(3 mL)溶液に、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (116 mg) を加え、100 °Cで封管中28時間加熱撹拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、減圧濃縮し、クロロホルムを加え、10%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製することによって、表題の化合物 (49 mg) を白色固体として得た。

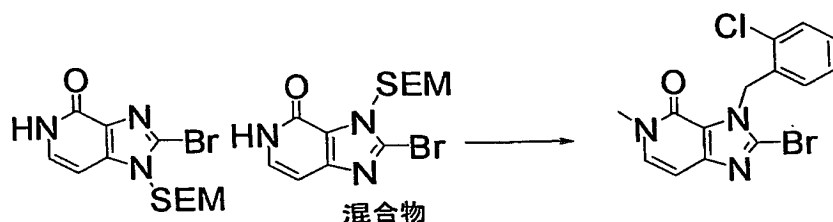
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.38 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 3H), 1.76-1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 472 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例8

2-ブロモ-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

172



参考例 9 の化合物と参考例 10 の化合物を混合し、混合物 (171 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かし、炭酸カリウム (103 mg)、18-クラウン-6 (15 mg)、ヨウ化メチル (92 μ L) を加えて室温で 2 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール (18 mL) に溶かし、4N 塩酸 (24 mL) を加えて 80°C で 1.5 時間攪拌した。放冷後、生じた沈殿をろ取りクロロホルム洗浄した後、減圧下で乾燥し、2-ブロモ-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの粗生成物 (90 mg) を褐色固体として得た。本化合物のスペクトルは以下のとおりである。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H).

MS (ESI+) 228 (M^+ +1, 100%).

続いて本生成物の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (152 mg)、2-クロロベンジルブロミド (88 μ L) を加え、25°C で 14 時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル~クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製することによって、表題の化合物 (51 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.41 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

MS (ESI+) 352 (M^+ +1, 85%).

参考例 9

2-ブロモ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

173



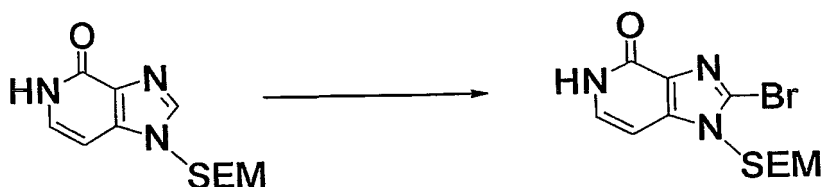
窒素雰囲気下、3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン (119 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、n-ブチルリチウム (0.8 mL, 1.58M ヘキサン溶液) を滴下して 0 °C で 1.5 時間攪拌した。続いて 1,1,2,2-ジブロモテトラフルオロエタン (0.16 mL) を加え、25 °C で 5 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで洗浄、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製し、表題の化合物 (76 mg) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.05 (bs, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.72 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

MS (ESI+) 344 ($M^+ + 1$, 100%).

15 参考例 10

2-ブromo-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン



20 参考例 11 の化合物を出発原料として、参考例 9 と同様の方法で、表題の化合物 (95 mg) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.63 (bs, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.57 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

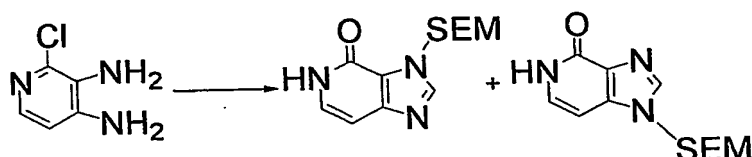
25 MS (ESI+) 344 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 11

3-{{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

1-{{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル}-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピ

5 リジン-4-オン



2-クロロピリジン-3,4-ジアミン(480 mg)に酢酸ジエトキシメチル(15 mL)を加えて、室温で12時間攪拌した。1 N塩酸を加えて、生じた沈殿をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥することで 4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンの粗生成物(400 mg)を褐色固体として得た。本化合物のスペクトルは以下のとおりである。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.9 Hz, 1H).

MS (ESI+) 154 (M⁺+1, 100%).

この固体(220 mg)に塩酸/メタノール溶液(25 mL、メタノール成分80-90%)を加え、30時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥することで、3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの粗生成物(150 mg)を褐色固体として得た。本化合物のスペクトルは以下のとおりである。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.40 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

MS (ESI+) 136 (M⁺+1, 100%).

窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に水素化ナトリウム(134 mg, 60%油性)を加え、懸濁液を-15 °Cに冷却した。そこに3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン(360 mg)を加えて室温で30分間攪拌し、続いて塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメタン(0.550 mL)を滴下後、室温で20時間攪拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール = 20/1~10/1)で精製し 3

-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン(119 mg)と1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン (113 mg)をそれぞれ白色固体として得た。

3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピ

5 リジン-4-オン:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.49 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

MS (ESI+) 266 ($M^+ + 1$, 100%).

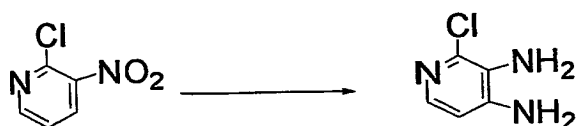
10 1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.97 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), -0.03 (s, 9H).

15 MS (ESI+) 266 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 12

2-クロロピリジン-3,4-ジアミン



20 窒素雰囲気下、塩化亜鉛(II) (8.6 g)のジメトキシエタン(200 mL)溶液を氷浴で冷却中、*t*-ブトキシカリウム(28 g)を少しずつ加えた。この溶液に2-クロロ-3-ニトロピリジン(10 g)と*o*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(7.9 g)のジメチルスルホキシド(25 mL)/ジメトキシエタン(25 mL)溶液を滴下し、室温で50時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ

25 ラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~2/1)で精製した。粗生成物(2.43 g)のメタノール(50 mL)溶液を塩化チタン(III) (65g, 20%水溶液)のメタノール(50 mL)溶液に滴下し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムを二酸化炭素の発生が見られなくなるまで加えた。溶液を水で希釈し、酢酸

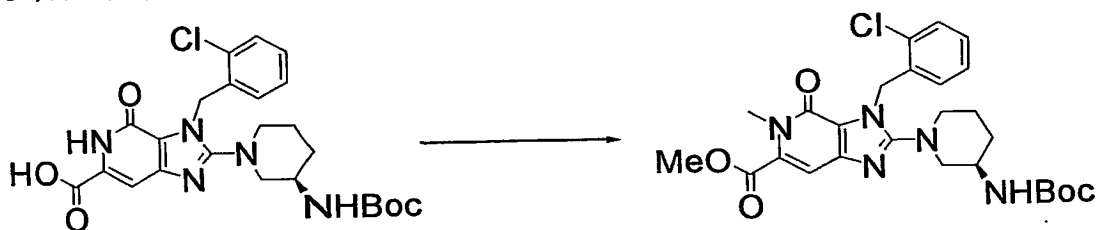
エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール = 30/1~10/1)で精製し表題の化合物 (1.4 g)を褐色固体として得た。

5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

MS (ESI+) 144 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 13

10 メチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート



15 参考例 17 の化合物 (2.00 g)、炭酸カリウム (1.38 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液にヨウ化メチル (1.25 mL) を加えて、25 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)で精製し表題の化合物 (1.3 g) を白色アモルファスとして得た。

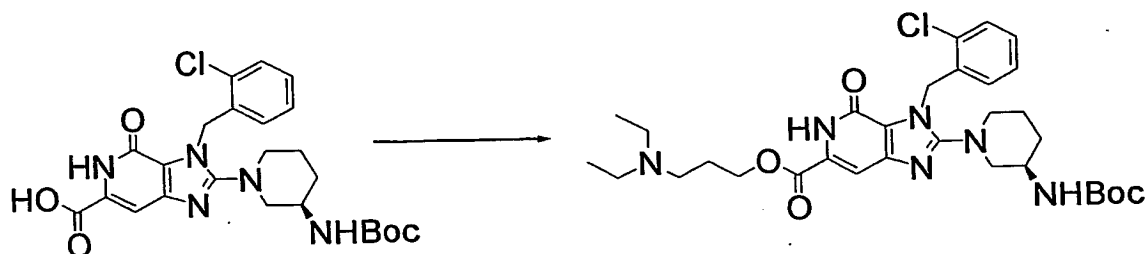
20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 1.84-1.52 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 530 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 14

25 3-(ジエチルアミノ)プロピル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

177

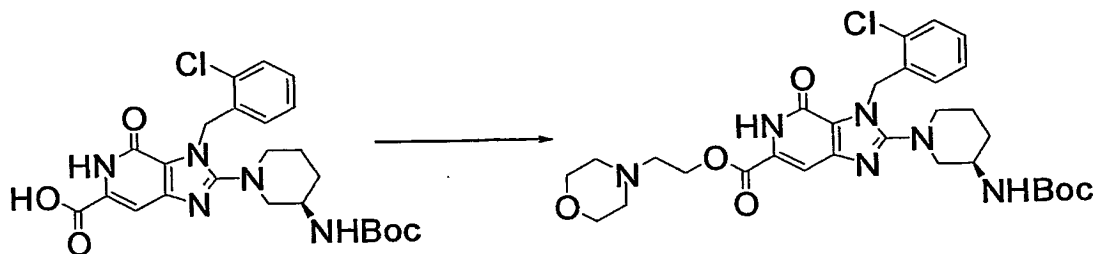


参考例 17 の化合物 (100 mg)、3-ジエチルアミノ-1-プロパノール (45 μ L)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (40 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (50 mg)、トリエチルアミン (84 μ L) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を、25 $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製し表題の化合物 (27 mg) を白色アモルファスとして得た。

10 MS (ESI+) 615 (M^+ +1, 100%) .

参考例 15

2-モルホリン-4-イルエチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート



15

参考例 17 の化合物 (100 mg)、N-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン (36 μ L)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (40 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (50 mg)、トリエチルアミン (84 μ L) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を、25 $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製し表題の化合物 (35 mg) を白色アモルファスとして

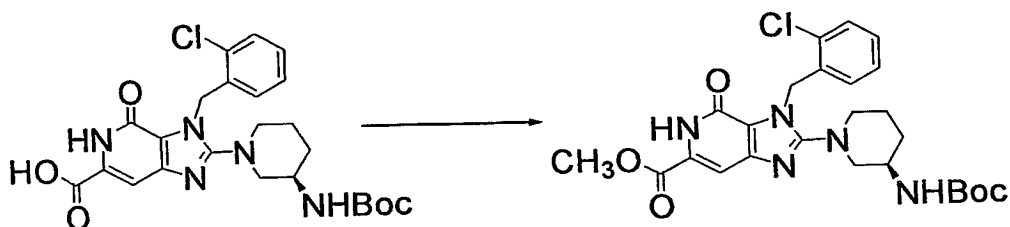
20

得た。

MS (ESI+) 615 ($M^+ + 1$, 100%)

参考例 16

5 メチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート



10 参考例 17 の化合物 (1.4 g) のメタノール (25 mL) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (555 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (695 mg)、を加えて 25 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し表題の化合物 (1.01 g) を白色アモルファスとして得た。

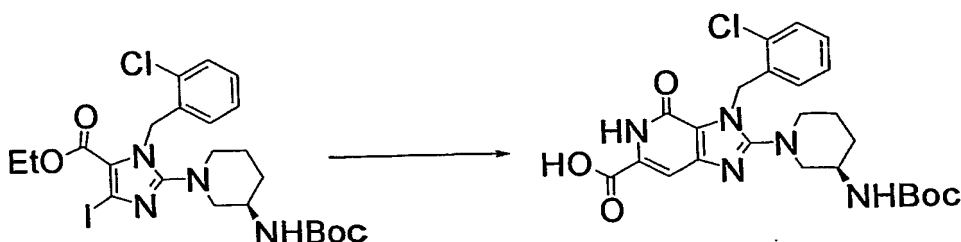
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 1H), 7.26–7.13 (m, 2H), 6.76–6.69 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.82–3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.49–3.40 (m, 1H), 3.10–2.98 (m, 3H), 1.87–1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 516 ($M^+ + 1$, 31%).

20 参考例 17

2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸

179



参考例 18 の化合物 (12.7 g)、2-アセトアミドアクリル酸メチル (4.7 g)、ベンジ
ルトリエチルアンモニウムクロリド (4.9 g)、炭酸水素ナトリウム (3.6 g) のジメチ
ルホルムアミド (65 mL) 溶液に酢酸パラジウム (II) (974 mg) を加えて、80 °C で 4 時
5 間加熱撹拌した。反応混合物を放冷し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を
飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1~0/1)
で精製し、生成物 (10.3 g) を褐色アモルファスとして得た [MS (ESI+) 604 (M^+ , 5
2%)]。

10 本生成物 (10.3 g)、エタノール (30 mL)、ナトリウムエトキシド (21% エタノール
溶液、29 mL) の溶液を 80 °C で加熱撹拌した。4 時間後 25 °C に冷却し、1 N 水酸化ナ
トリウム水溶液 (15 mL) を加えて 50 °C で 1 時間撹拌した。25 °C に冷却後、反応混合
物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて pH を 7-8 とし、酢酸エチルで抽出した。有
機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した
15 。酢酸エチルを用いて再結晶し、表題の化合物 (6.87 g) を橙色アモルファスとして
得た。

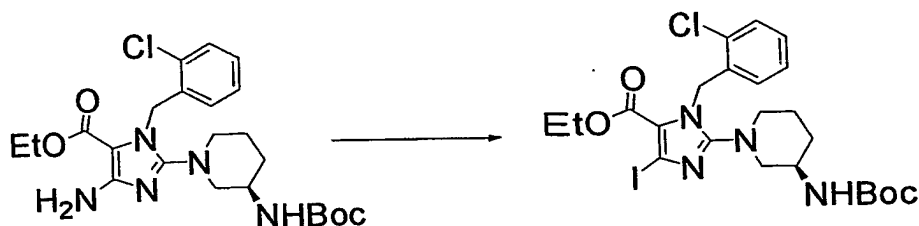
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.29-7.11 (m,
2H), 6.75-6.66 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H
, 3.82-3.70 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 3H), 1.87-1.53 (m,
20 4H), 1.43 (s, 9H)。

MS (ESI+) 502 ($M^+ + 1$, 38%)。

参考例 18

エチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-
クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

180



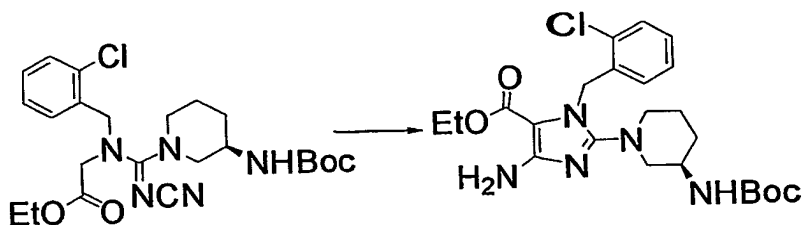
参考例 19 の化合物 (20 g)、亜硝酸イソペンチル (28 mL)、ジヨードメタン (33 mL) のトルエン (200 mL) 溶液を 80 °C で 3 時間加熱撹拌した。反応後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1~1/1) によって単離精製して表題の化合物 (18 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.62-6.55 (m, 1H), 5.51-5.37 (m, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 3H), 1.80-1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 589 ($M^+ + 1$, 46%).

参考例 19

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート



15

テトラヒドロフラン (223 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%, 2.01 g) を加え、30 分間撹拌した。反応液にエチル N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル} (シアノイミノ) メチル]-N-(2-クロロベンジル) グリシネート (16.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) を 0 °C で加え、室温で 2 時間撹拌した。

反応液を 0 °C に冷却し、水 (1.8 mL) を注意深く加え、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の化合物の粗生成物 (16.7 g) を得た。

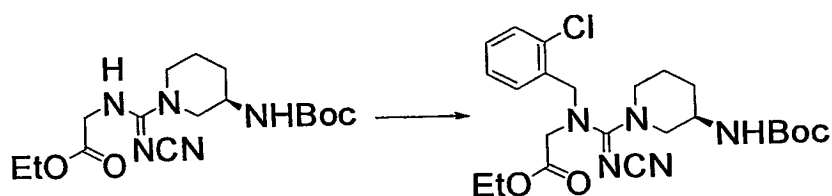
181

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (dd, $J = 1.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.23–7.18 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.23–5.03 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 3.05–3.00 (m, 3H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.62–1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.02 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H).

5 MS (ESI+) 478 ($\text{M}^+ + 1$, 100%) .

参考例 20

エチル N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロベンジル)グリシネート



10

エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]グリシネート (21.0 g) のアセトニトリル溶液 (113 mL) に室温で 2-クロロベンジルブロミド (18.3 g)、炭酸カリウム (24.6 g) を加え、70. °C で 2 時間

15 ラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 2/3) で精製し、表題の化合物 (16.3 g) を得た。

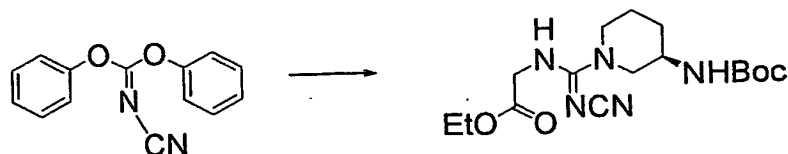
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.40 (m, 1H), 7.34–7.29 (m 3H), 4.63–4.58 (m, 2H), 4.22 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 4.03–3.98 (m, 2H), 3.76–3.71 (m, 2H), 3.54–3.25 (m, 4H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.71–1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29

20 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H).

MS (ESI+) 478 ($\text{M}^+ + 1$, 82%) .

参考例 21

エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]グリシネート



25

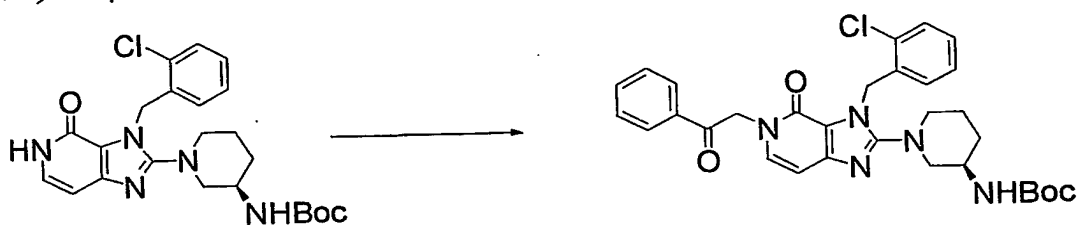
ジフェニル シアノイミドカーボネート (86.8 g) の2-プロパノール懸濁液(1.46 L)に室温で(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (73.0 g) を加え、反応液を室温で30分間攪拌した。反応液を50 °Cに昇温し、グリシンエチルエステル塩酸塩(254 g)、トリエチルアミン(254 mL)を加え、さらに昇温して反応液を80°Cで6時間攪拌した。室温まで放冷し、析出物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1~0/1) で精製し、表題の化合物 (133 g) をアモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (brs, 1H), 4.66 (brs, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.78-3.37 (m, 5H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 354 ($\text{M}^+ + 1$, 20%) .

参考例 22

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



参考例 29 の化合物 (53 mg)、フェナシルプロミド (26 mg)、炭酸カリウム (50 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液を室温で6時間攪拌した。反応後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1~0/1) で精製し表題の化合物 (52 mg) を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.98 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.52-7.43

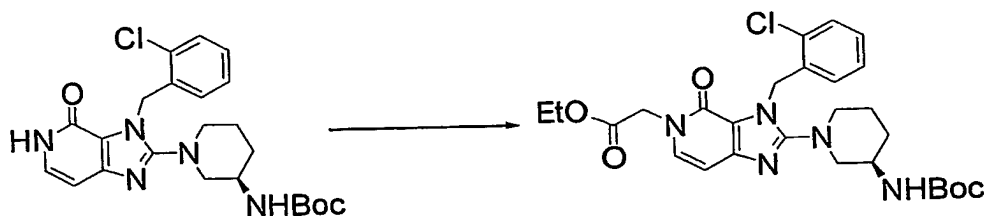
183

(m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.86-3.71 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 3H), 1.82-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 576 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 23

エチル [2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル]アセテート



10

参考例 22 と同様の方法で、表題の化合物 (121 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.86-3.71 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 3H), 1.80-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

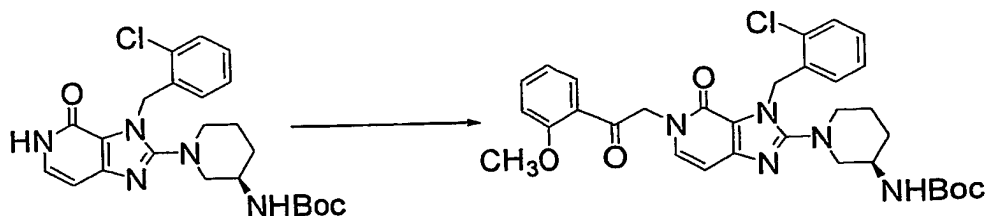
15

MS (ESI+) 544 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 24

tert-ブチル ((3R)-1-{3-(2-クロロベンジル)-5-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート

20



参考例 22 と同様の方法で、表題の化合物 (86 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.89 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.40-7.32

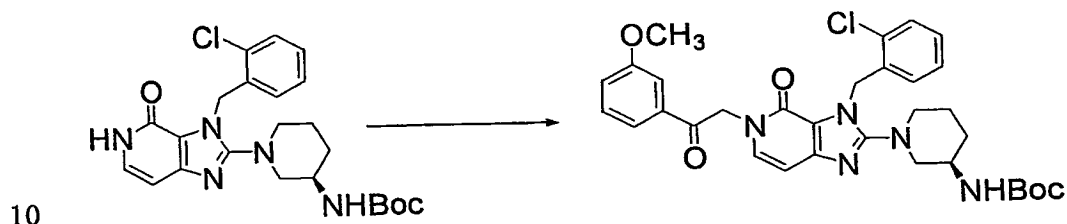
184

(m, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 3H), 1.83-1.55 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 606 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 2 5

tert-ブチル ((3R)-1-{3-(2-クロロベンジル)-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート



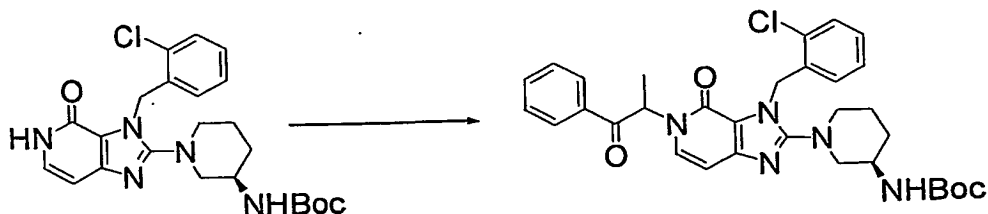
参考例 2 2 と同様の方法で、表題の化合物 (71 mg) を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.53 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 3H), 1.75-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 606 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 2 6

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-(1-メチル-2-オキソ-2-フェニルエチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



参考例 2 2 と同様の方法で、表題の化合物 (78 mg) を合成した。

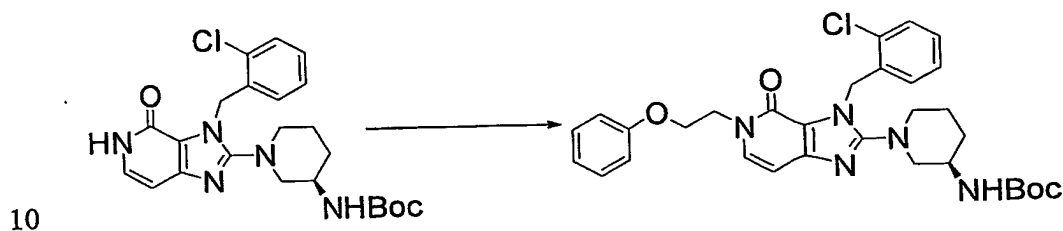
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.92 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.45-7.32

(m, 3H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 5.85-5.72 (m, 1H), 5.69-5.58 (m, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 3H), 1.79-1.48 (m, 4H), 1.62-1.61 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 590 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 27

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-(2-フェノキシエチル)-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



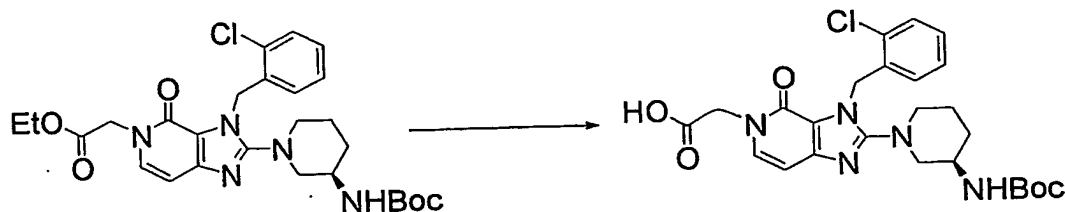
参考例 22 と同様の方法で、表題の化合物 (47 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.31-7.08 (m, 5H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.70-6.63 (m, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 5.75 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 3H), 1.78-1.49 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 578 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 28

20 [2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル]酢酸



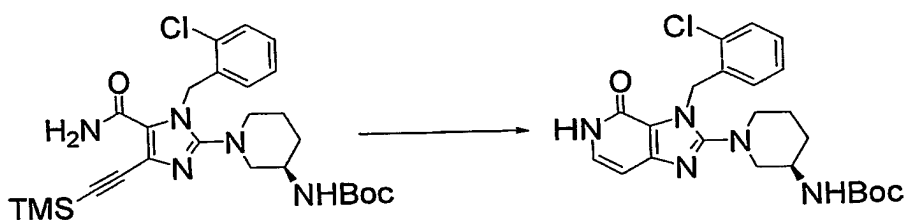
参考例 23 の化合物 (73 mg) をエタノール (2 mL) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム

水溶液(0.5 mL)を加えて、80 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を25 °Cに冷却し、減圧濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することで表題の化合物(32 mg)を白色アモルファスとして得た。

5 MS (ESI+) 516 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 29

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



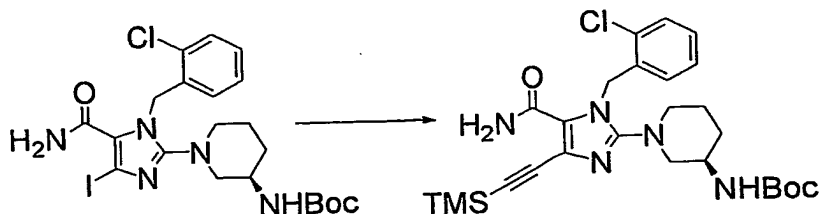
10 参考例30の化合物(1.8 g)、ジメチルアミン(40%水溶液、17 mL)、エタノール(25 mL)の溶液をオートクレーブ中、80 °Cで4時間攪拌した。反応混合物を25 °Cに冷却し、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製し、表題の化合物(1.3 g)を白色固体として得た。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.38 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 3H), 1.82-1.49 (m, 4H), 1.4 (s, 9H).

MS (ESI+) 458 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 30

20 tert-ブチル ((3R)-1-{5-(アミノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-4-[(トリメチルシリル)エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート



窒素雰囲気下、参考例31の化合物(368 mg)、トリメチル[(トリブチルスズ)エチ

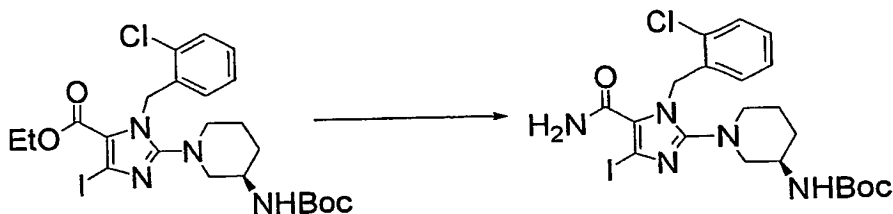
ニル]シラン(382 mg)のアセトニトリル溶液(3 mL)に塩化ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)(38 mg)を加えて80 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を25 °Cに冷却し、セライトろ過後、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 3/1~1/1)で単離精製し、表題の化合物(257 mg)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.34 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.60-6.54 (m, 1H), 5.65(d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 3H), 1.79-1.47 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.27 (s, 9H).

MS (ESI+) 530 ($\text{M}^+ + 1$, 86%) .

参考例 3 1

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(アミノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルボメート



参考例 18 の化合物(7.0 g)、1 N水酸化ナトリウム(20 mL)、エタノール(50 mL)の溶液を80 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(100 mL)に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(3.1 g)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(3.8 g)、トリエチルアミン(8.8 mL)、塩化アンモニウム(1.2 g)を加え、25°Cで24時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物(6.54 g)を白色アモルファスとして得た。

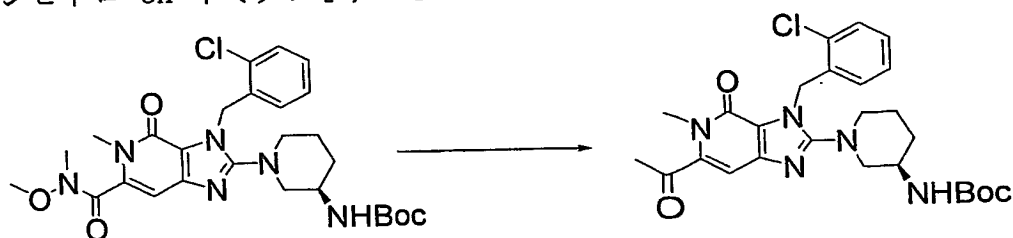
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.34 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.71-6.65 (m, 1H), 5.58(d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 3H), 1.81-1.49 (m, 4H), 1.42 (s,

9H).

MS (ESI+) 560 ($M^+ + 1$, 32%).

参考例 3 2

tert-ブチル{(3R)-1-[6-アセチル-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



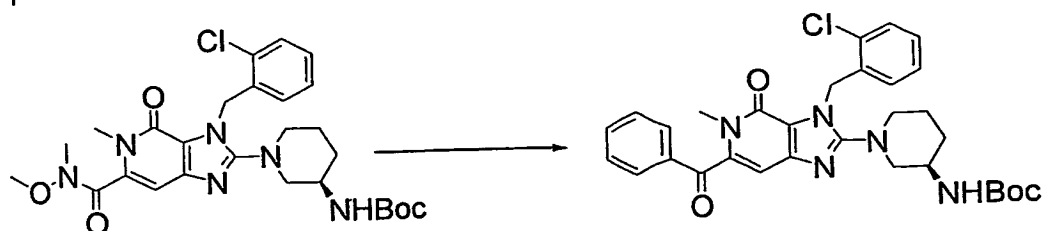
参考例 4 6 の化合物 (90 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (0.68 mL) を滴下後、0 °C で攪拌した。1 時間後、25 °C に昇温し 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し表題の化合物 (53 mg) を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.36 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24–7.11 (m, 2H), 6.70–6.62 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.84–3.72 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49–3.39 (m, 1H), 3.08–2.92 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.83–1.48 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 514 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 3 3

tert-ブチル {(3R)-1-[6-ベンゾイル-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



参考例 3 2 と同様の方法で、表題の化合物 (53 mg) を合成した。

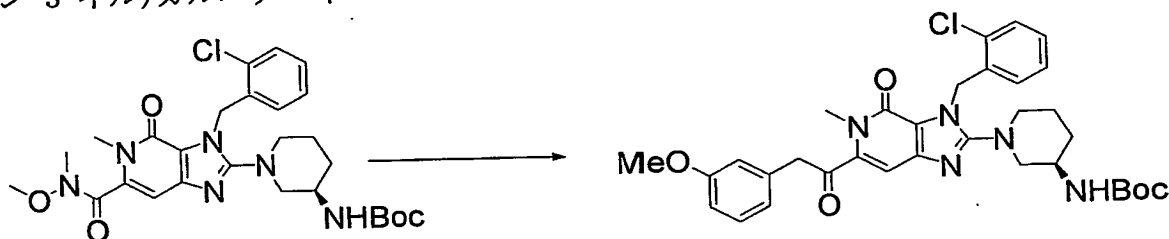
1 8 9

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95–7.90 (m, 2H), 7.70–7.63 (m, 1H), 7.55–7.48 (m, 2H), 7.44–7.38 (m, 1H), 7.26–7.15 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.75–6.69 (m, 1H), 5.82 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.82–3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.07–2.94 (m, 3H), 1.81–1.47 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 576 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 3 4

tert-ブチル ((3R)-1-{3-(2-クロロベンジル)-6-[(3-メトキシフェニル)アセチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート



三塩化セリウム六水和物 (381 mg) を140℃で真空ポンプにより3時間脱水・乾燥させた。0℃でテトラヒドロフランに懸濁し、3-メトキシベンジルマグネシウムブロミド(1.0 M, 1.06 mL)を滴下した。30分後、参考例 4 6 の化合物(200 mg) のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を加え、0℃で攪拌した。1時間後、25℃に昇温し2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)で精製し表題の化合物(121 mg)を白色アモルファスとして得た。

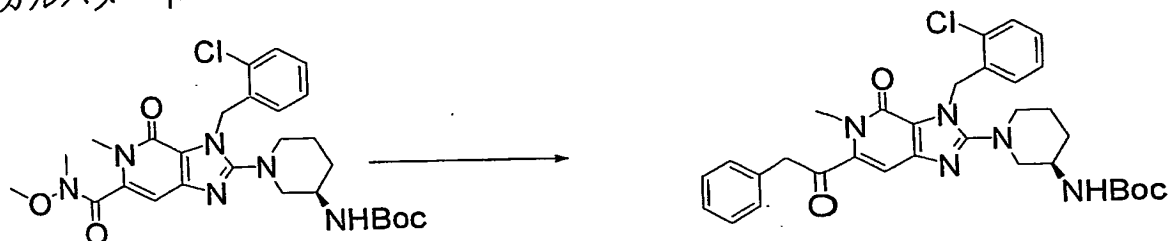
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.38 (m, 1H), 7.28–7.15 (m, 4H), 6.86–6.82 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.68–6.65 (m, 1H), 5.79–5.60 (m, 2H), 4.82–4.80 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.81–3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.44–3.39 (m, 1H), 3.03–2.96 (m, 3H), 1.80–1.76 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 620 ($M^+ + 1$, 100%).

25 参考例 3 5

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-6-(フェニルアセチル)-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}

カルバメート



参考例 3 4 と同様の方法で、表題の化合物 (54 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.27 (m, 7H), 7.15–7.14 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.80–5.59 (m, 2H), 4.84–4.82 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.79–3.75 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.44–3.40 (m, 1H), 3.04–2.96 (m, 3H), 1.80–1.75 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 590 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 3 6

10 tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-(3-メトキシベンゾイル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



参考例 3 4 と同様の方法で、表題の化合物 (91 mg) を合成した。

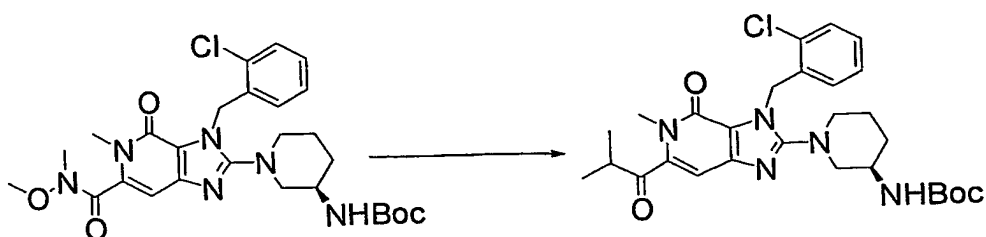
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49–7.39 (m, 4H), 7.26–7.18 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.84–5.64 (m, 2H), 4.86–4.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85–3.82 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42–3.39 (m, 1H), 3.04–2.97 (m, 3H), 1.79–1.74 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 606 ($M^+ + 1$, 100%).

20 参考例 3 7

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-イソブチリル-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

191



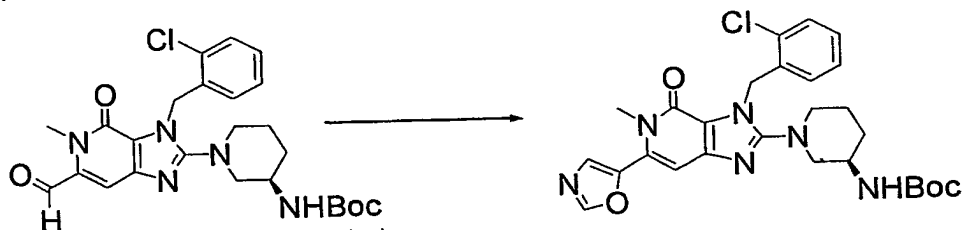
参考例 3 2 と同様の方法で、表題の化合物 (10 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.39 (m, 1H), 7.21–7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.69 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.81–5.61 (m, 2H), 4.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.81–3.71 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 (dd, $J=3.3$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.38–3.31 (m, 1H), 3.04–2.96 (m, 3H), 1.79–1.52 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.24–1.22 (m, 6H).

MS (ESI+) 542 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 3 8

- 10 tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



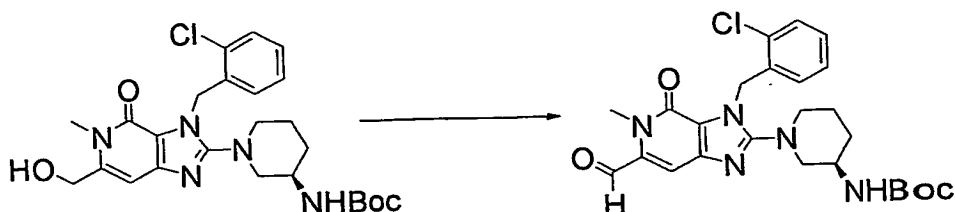
- 15 参考例 3 9 の化合物 (70 mg) のメタノール溶液に炭酸カリウム (21 mg)、p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド (30 mg) を加えて、4 時間加熱還流した。反応混合物を 25 °C に冷却し、減圧濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表題の化合物 (60 mg) を無色アモルファスとして得た。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.43–7.36 (m, 1H), 7.25–7.13 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.75–6.68 (m, 1H), 5.79 (d, $J=17$ Hz, 1H), 5.64 (d, 17 Hz, 1H), 3.85–3.74 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.08–2.95 (m, 3H), 1.83–1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 539 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 39

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-ホルミル-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



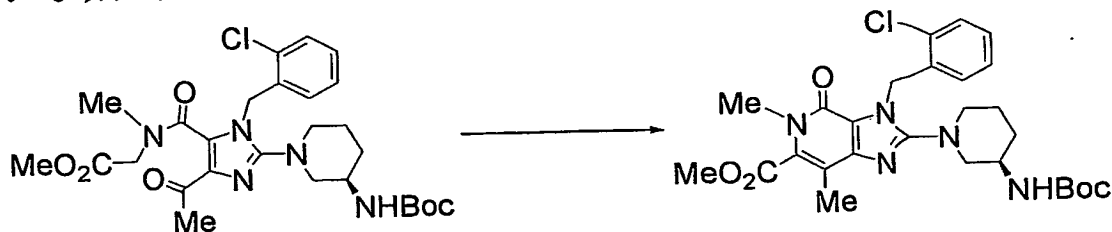
- 5 参考例 64 の化合物 (300 mg) のクロロホルム溶液に酸化マンガン (IV) (210 mg) を加え、50℃で6時間攪拌した後、室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、表題の化合物 (262 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 3H), 6.70-6.63 (m, 1H), 5.82 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 17 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 3H), 1.86-1.45 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 500 (M⁺+1, 100%) .

参考例 40

- 15 メチル2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5,7-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート



- 参考例 41 の化合物 (1.0 g)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (532 μL) のトルエン (20 mL) 溶液をDean-Stark装置を用いて10時間加熱還流し、水を共沸除去した。反応混合物を25℃に冷却し、減圧濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)を用いて精製し、表題の化合物 (310 mg) を無色アモルファスとして得た。

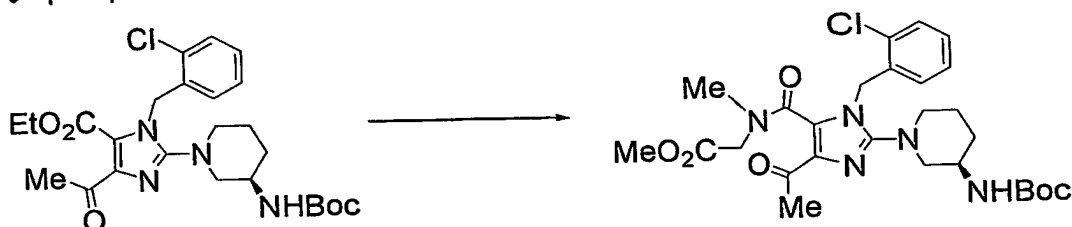
193

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.37 (m, 1H), 7.21–7.10 (m, 2H), 6.68–6.60 (m, 1H), 5.73 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 17$ Hz), 3.98 (s, 3H), 3.81–3.71 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40–3.32 (m, 1H), 3.28–3.19 (m, 1H), 3.10–2.95 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.78–1.60 (m, 3H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.42 (s, 9 H).

MS (ESI+) 544 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 4 1

メチル N-{[4-アセチル-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}-N-メチルグリ
シネート



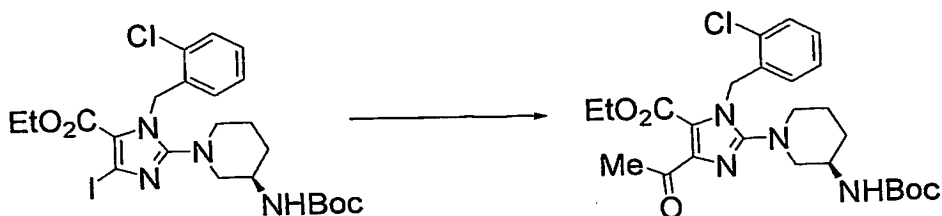
参考例 4 2 の化合物 (2.2 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL)、エタノール (20 mL) の混合溶液を 80°C で 2 時間攪拌した。反応溶液を 25°C に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、
硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (45 mL) に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.1 g)、1-エチルー 3- (ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.3 g)、トリエチルアミン (3.2 mL)、サルコシンメチルエステル塩酸塩 (1.0 g) を加え、25 °C で 20
時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで
抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減
圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
= 1/1→1/3) を用いて精製し、表題の化合物 (1.0 g) を無色アモルファスとして得た
。

MS (ESI+) 562 ($M^+ + 1$, 60%) .

25 参考例 4 2

エチル 4-アセチル-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

194



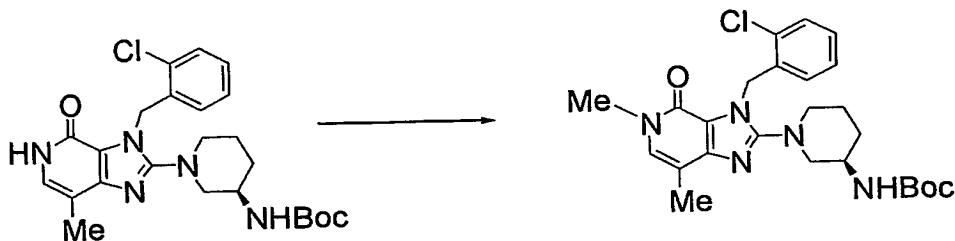
- 窒素雰囲気下、参考例 18 の化合物 (4.7 g) のアセトニトリル (40 mL) 溶液にトリ
ブチル(1-エトキシビニル)スズ (4.0 mL)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウ
ム(II) (460 mg) を加えて、80°C で 9 時間攪拌した。反応混合物を 25 °C に冷却し、セ
ライトろ過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサ
ン/酢酸エチル = 2/1→1/1)を用いて精製し、褐色アモルファス (2.5 g) を得た。こ
の化合物に 5% 硫酸水素カリウム水溶液 (50 mL)、テトラヒドロフラン (50 mL) を加え
て、25°C で 110 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて
、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、
ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物 (2.2 g) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.37 (m, 1H), 7.25–7.16 (m, 2H), 6.72–6.70
(m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.80–3.72 (m, 1H), 3.32–
3.22 (m, 1H), 3.04–2.87 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.80–1.46 (m, 4H), 1.52 (s,
9H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

- MS (ESI+) 505 ($M^+ + 1$, 29%) .

参考例 4 3

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5,7-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ
-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



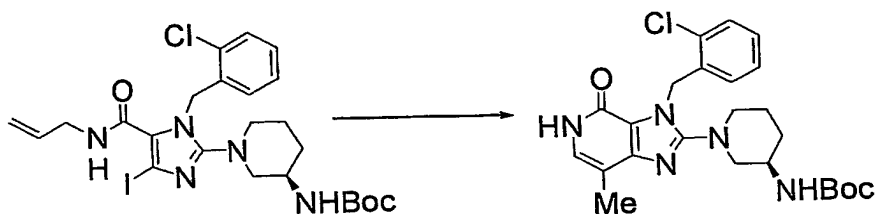
- 参考例 4 4 の化合物 (28 mg)、炭酸カリウム (22 mg)、ヨウ化メチル (8 μL) の N,
N-ジメチルホルムアミド (1 mL) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に
水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー(酢酸エチル)で精製し、表題の化合物(15 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 486 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 4 4

- 5 tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-7-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

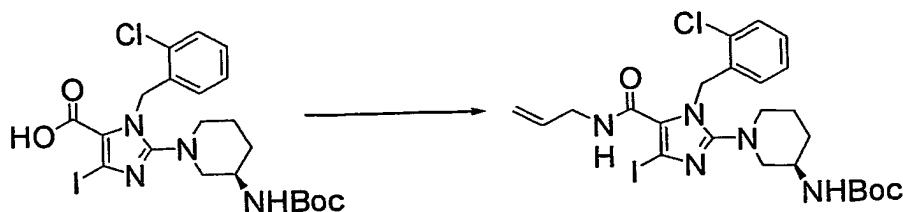


- 10 窒素雰囲気下、参考例 4 5 の化合物(100 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に酢酸パラジウム(II)(3.8 mg)、トリフェニルホスフィン(13 mg)、酢酸カリウム(67 mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド(55 mg)を加えて、80°Cで4時間攪拌した。反応混合物を25°Cに冷却後、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題の化合物(40 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.83-6.75 (s, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 5.73 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.77-1.38 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).
MS (ESI+) 472 ($M^+ + 1$, 100%) .

20 参考例 4 5

tert-ブチル{(3R)-1-[5-[(アリルアミノ)カルボニル]-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾル-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



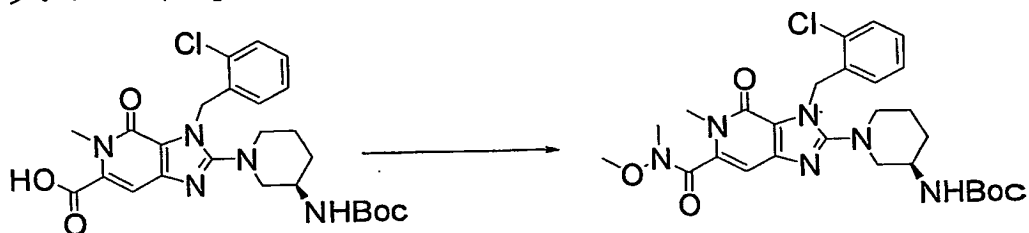
参考例 1 7 3 の化合物(1.5 g)、N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフ

イン酸クロリド(1.0 g)、トリエチルアミン(1.3 mL)のジクロロメタン(25 mL)にア
 リルアミン(260 μ L)を加えて25°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加えてクロ
 ロホルムで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後
 、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エ
 5 チル = 1/1)を用いて精製し、表題の化合物(1.0 g)を褐色アモルファスとして得た

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.79-6.69
 (m, 1H), 5.88-5.75 (m, 1H), 5.55-5.40 (m, 2H), 5.21-5.08 (m, 2H), 3.96-3.
 90 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.95-2.79 (m, 3H), 1.80-
 10 1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).
 MS (ESI+) 600 ($\text{M}^+ + 1$, 70%) .

参考例 4 6

tert-ブチル [(3R)-1-(3-(2-クロロベンジル)-6-[[メトキシ(メチル)アミノ]カルボ
 15 ニル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ピペ
 リジン-3-イル]カルバメート



参考例 4 7 の化合物(456 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に1-
 ヒドロキシベンゾトリアゾール(251 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロ
 20 ピル)カルボジイミド・塩酸塩(316 mg)、トリエチルアミン(0.73 mL)、N,O-ジメチ
 ルヒドロキシルアミン塩酸塩(160 mg)を加えて25°Cで24時間攪拌した。反応混合物
 に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 25 ィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 1/1~0/1)で精製し表題の化合物(197 mg)
 を白色アモルファスとして得た。

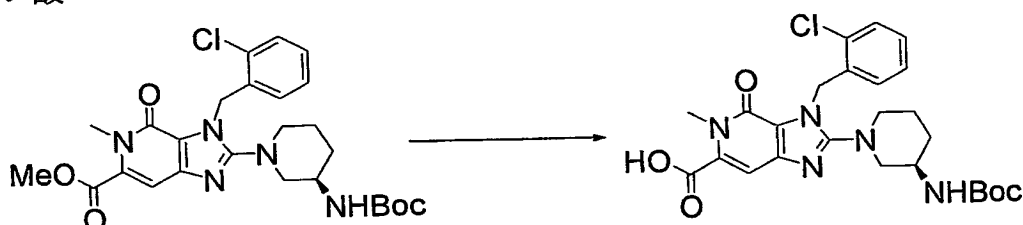
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.36 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.71-6.65
 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.77 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 17.0$ Hz, 1

H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.61 (brs, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.07-2.95 (m, 3H), 1.80-1.49 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 559 ($M^+ + 1$, 55%) .

参考例 4 7

- 5 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシル酸



- 10 参考例 1 3 の化合物 (970 mg)、1 N 水酸化ナトリウム (4 mL)、エタノール (10 mL) の溶液を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮することで表題の化合物 (920 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+) 516 ($M^+ + 1$, 100%) .

15 参考例 4 8

エチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート



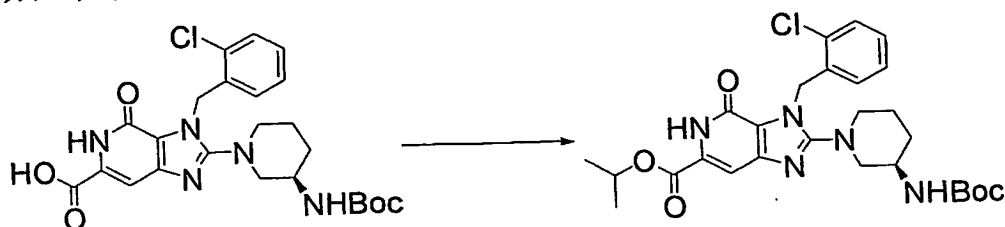
- 20 参考例 1 6 と同様の方法で、表題の化合物 (17 mg) を合成した。

MS (ESI+) 530 ($M^+ + 1$, 27%) .

参考例 4 9

イソプロピル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-

カルボキシレート



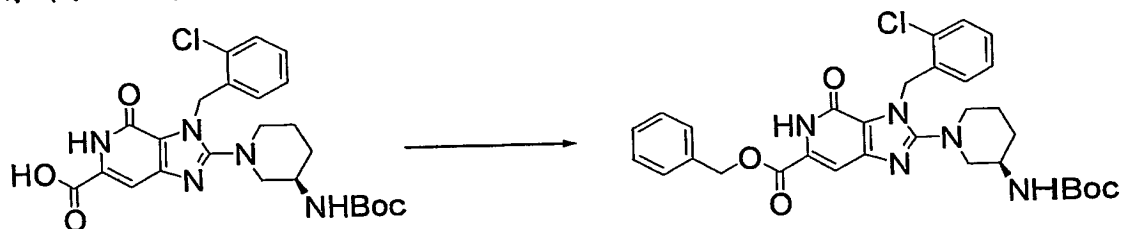
参考例 16 と同様の方法で、表題の化合物 (50 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.24–7.12 (m, 2H), 6.73–6.68 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.30–5.20 (m, 1H), 3.83–3.72 (m, 1H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.08–2.92 (m, 3H), 1.82–1.45 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

MS (ESI+) 544 ($M^+ + 1$, 44%).

参考例 50

10 ベンジル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート



参考例 16 と同様の方法で、表題の化合物 (55 mg) を合成した。

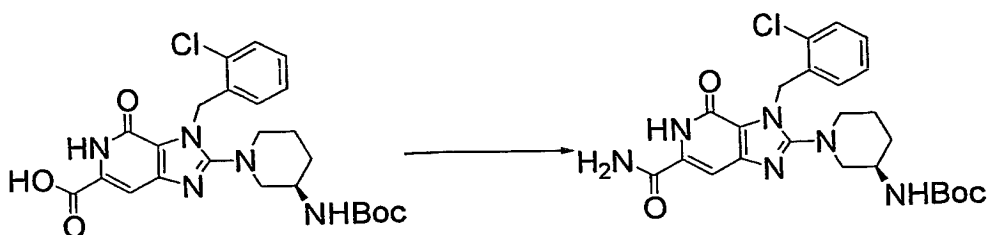
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H), 7.45–7.32 (m, 6H), 7.25–7.12 (m, 2H), 6.72–6.68 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.82–3.70 (m, 1H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.08–2.95 (m, 3H), 1.82–1.49 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 592 ($M^+ + 1$, 67%).

20 参考例 51

tert-ブチル {(3R)-1-[6-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

199



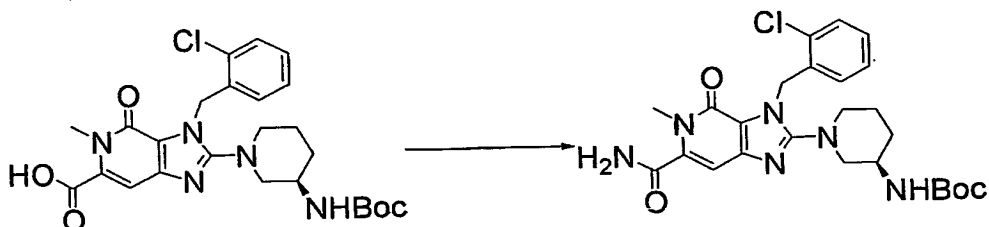
参考例 47 の化合物 (150 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (55 mg)、1-エチルー 3-(ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (69 mg)、トリエチルアミン (0.18 mL)、塩化アンモニウム (21 mg) を加え、25 °C で 13 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し、表題の化合物 (83 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.38 (m, 1H), 7.29–7.15 (m, 3H), 6.79–6.71 (m, 1H), 5.75 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.87–3.73 (m, 1H), 3.51–3.39 (m, 1H), 3.11–2.94 (m, 3H), 1.86–1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 501 ($M^+ + 1$, 50%).

15 参考例 52

tert-ブチル {(3R)-1-[6-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



20 参考例 51 と同様の方法で、表題の化合物 (85 mg) を合成した。

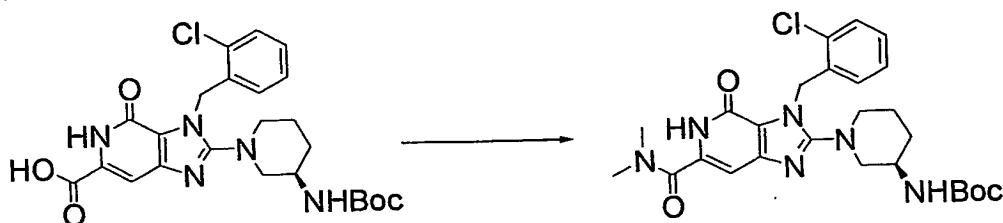
MS (ESI+) 515 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 53

tert-ブチル ((3R)-1-{3-(2-クロロベンジル)-6-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}ピペリジン-3-イル)

200

カルバメート



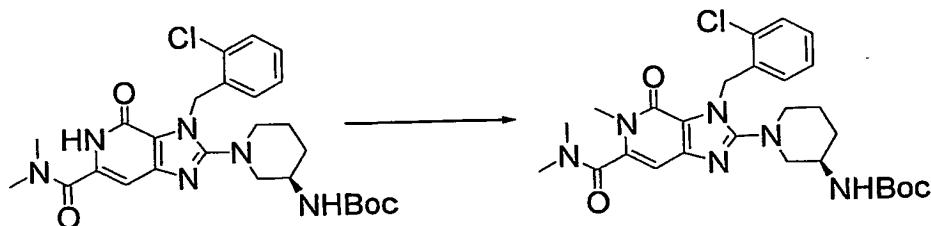
参考例 17 の化合物 (28 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に N,N-ビス (2-オキソ-3-
 -オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド (21 mg)、トリエチルアミン (29 μ L)、
 5 ジメチルアミン塩酸塩 (7.8 mg) を加えて 25°C で 2 時間 攪拌 した。反応後、反応混合物
 に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
 リウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層シリカゲルクロマ
 トグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) を用いて単離精製し、表
 題の化合物 (16 mg) を白色アモルファスとして得た。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.38 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.87 (s,
 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H
), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.20 (m, 6H), 3.10-2.91 (m, 3H),
 1.83-1.50 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 529 ($\text{M}^+ + 1$, 44%) .

15 参考例 5 4

tert-ブチル ((3R)-1-{3-(2-クロロベンジル)-6-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-5-
 -メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}ピペリジン-
 3-イル)カルバメート



20 参考例 53 の化合物 (11 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に炭酸
 カリウム (3 mg)、ヨウ化メチル (4 μ L) を加えて 25°C で 13 時間 攪拌 した。反応後、反
 応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無
 水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮することで表題の化合物 (11 mg) を淡黄
 色アモルファスとして得た。

201

MS (ESI+) 543 ($M^+ + 1$, 62%) .

参考例 5 5

メチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

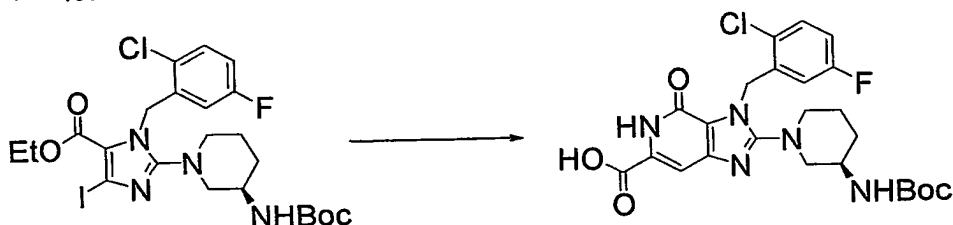


参考例 1 6 と同様の方法を用いて、表題の化合物 (265 mg) を合成した。

MS (ESI+) 534 ($M^+ + 1$, 75%) .

参考例 5 6

10 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸

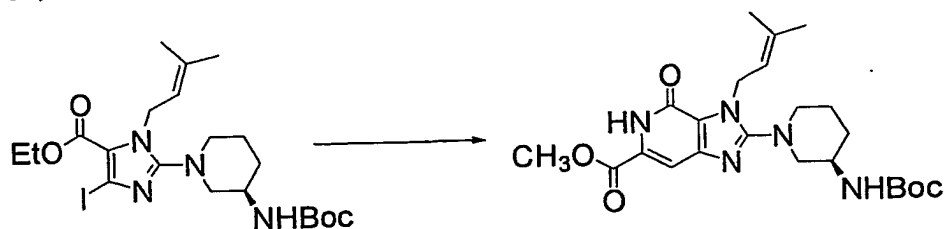


参考例 1 7 と同様の方法を用いて、表題の化合物 (907 mg) を合成した。

15 MS (ESI+) 520 ($M^+ + 1$, 58%) .

参考例 5 7

メチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート



20

参考例 1 7 と同様の方法を用いて、続いて参考例 1 6 と同様の方法を用いて、表

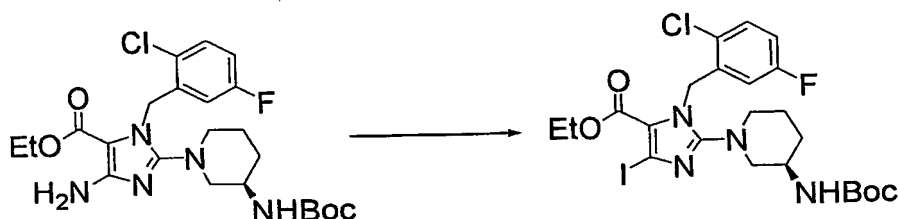
202

題の化合物(680 mg)を合成した。

MS (ESI+) 460 ($M^+ + 1$, 38%) .

参考例 5 8

- 5 エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

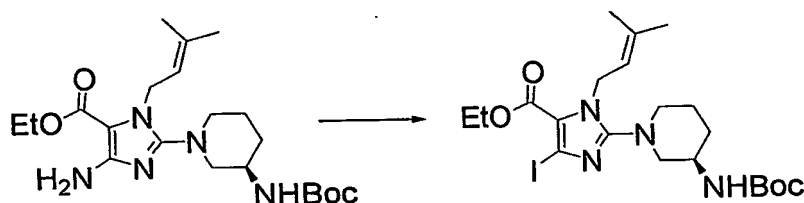


参考例 1 8 と同様の方法を用いて、表題の化合物(3.3 g)を合成した。

MS (ESI+) 607 ($M^+ + 1$, 30%) .

参考例 5 9

- 10 エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-ヨード-1-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

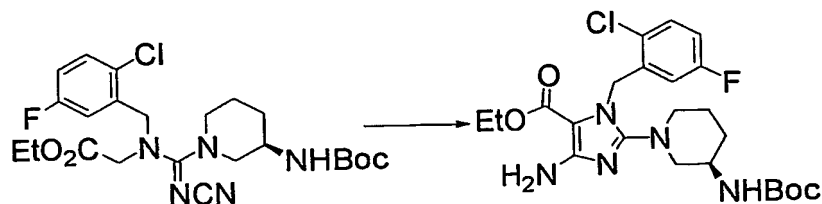


参考例 1 8 と同様の方法を用いて、表題の化合物(2.8 g)を合成した。

MS (ESI+) 533 ($M^+ + 1$, 33%) .

15 参考例 6 0

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート



- 20 テトラヒドロフラン(260 mL)に室温で水素化ナトリウム(60%, 1.42 g)を加え、30分間攪拌した。反応液にエチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)

203

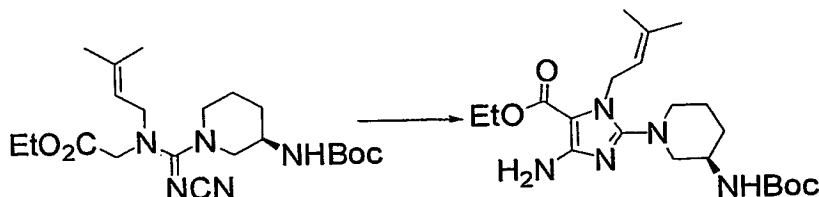
グリシネート (19.5 g) のテトラヒドロフラン溶液 (110 mL) を 0 °C で加え、室温で2時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、水 (2.0 mL) を注意深く加え、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の化合物の粗生成物 (19.5 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, J = 5.0, 8.7 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 3.0, 8.4 Hz, 1H), 6.54–6.52 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12–4.97 (m, 3H), 4.15–4.10 (m, 2H), 3.79–3.70 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 3.2, 12.1 Hz, 1H), 2.99–2.91 (m, 1H), 2.90–2.82 (m, 2H), 1.79–1.51 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.10–1.05 (m, 3H).

MS (ESI+) 496 (M⁺+1, 100%).

参考例 6 1

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート



テトラヒドロフラン (130 mL) に室温で水素化ナトリウム (1.24 g, 60%油性) を加え、30分間攪拌した。反応液にエチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]-N-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)グリシネート (8.69 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) を 0 °C で加え、室温で2時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、水 (1.0 mL) を注意深く加え、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の化合物の粗生成物 (8.71 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.24–5.21 (m, 1H), 5.06–4.96 (m, 1H), 4.92–4.82 (m, 2H), 4.57–4.55 (m, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81–3.79 (m, 1H),

204

3.33-3.30 (m, 1H), 3.06-2.05 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 6.8$, 12.0 Hz, 1H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.81-1.40 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 422 ($M^+ + 1$, 100%).

5 参考例 6 2

エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル} (シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)グリシネート



エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル} (シアノイミノ)メチル]グリシネート (23.4 g) のアセトニトリル溶液 (133 mL) に、2-クロロ-5-フルオロベンジルブロミド (21.9 g)、炭酸カリウム (27.6 g) を室温で加え一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1~2/3) で精製して、表題の化合物 (19.9 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J = 5.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.01 (dt, $J = 2.9, 8.3$ Hz, 1H), 4.88-4.68 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 496 ($M^+ + 1$, 52%).

参考例 6 3

エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル} (シアノイミノ)メチル]-N-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)グリシネート



エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル} (シアノイミノ)メチル]-N-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)グリシネート

205

(シアノイミノ)メチル]グリシネート (12.0 g) のアセトニトリル溶液 (68 mL) に、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン (7.59 g)、炭酸カリウム (14.1 g) を室温で加え一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1~1/

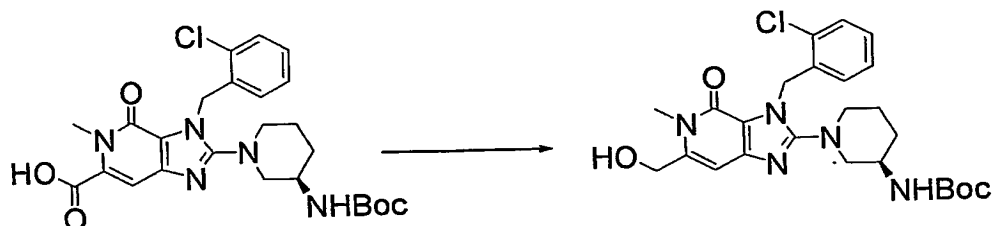
2) で精製して、表題の化合物 (8.89 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.18-5.14 (m, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.81-1.40 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 422 ($M^+ + 1$, 39%).

参考例 64

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



参考例 47 の化合物 (2.11 g)、トリエチルアミン (0.68 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を 0°C に冷却し、クロロ炭酸イソプロピル (0.68 mL) を滴下して 0°C で 1 時間攪拌した。生じた沈殿をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を 0°C に冷却して水素化ホウ素ナトリウム (309 mg) の水溶液 (2 mL) を滴下し、 0°C で 30 分攪拌した。反応後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1~クロロホルム/メタノール = 10/1) により精製することで表題の化合物 (1.9 g) を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 2H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.74 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H)

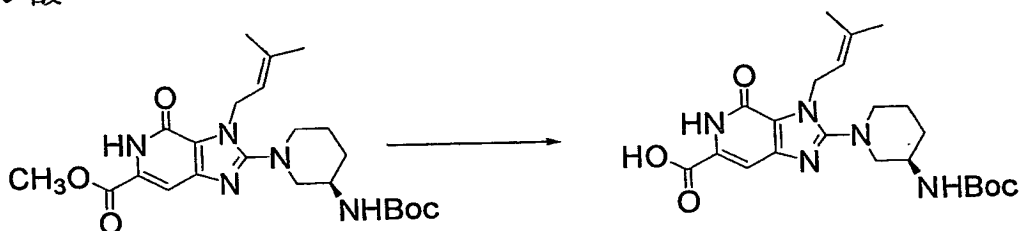
206

), 4.61 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 3H), 1.81-1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 502 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 6 5

- 5 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸



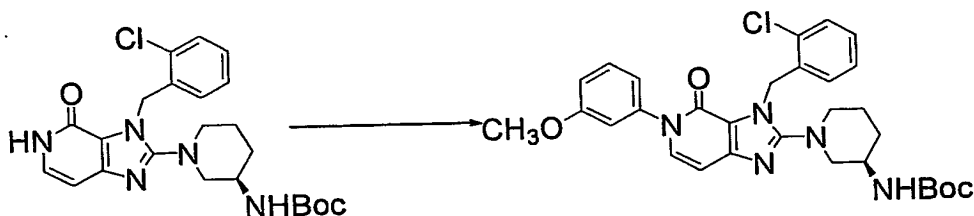
参考例 4 7 と同様の方法で、表題の化合物 (590 mg) を合成した。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 5.44-5.37 (m, 1H), 5.05-4.94 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.33-3.05 (m, 3H), 1.97-1.65 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 446 ($M^+ + 1$, 35%).

参考例 6 6

- 15 tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-(3-メトキシフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



- 20 窒素雰囲気下、参考例 2 9 の化合物 (100 mg) と 3-メトキシフェニルボロン酸 (66 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液にモレキュラーシーブ 4A (400 mg、和光純薬)、トリエチルアミン (59 μL)、酢酸銅 (80 mg) を加え 21 時間室温で攪拌した。反応液をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 0/1) で精製することで表題の化合物 (43 mg) を得た。

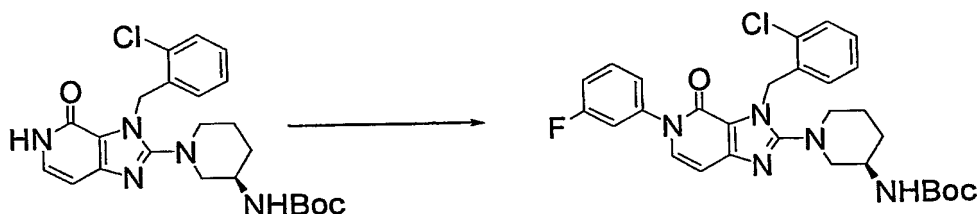
207

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.28 (m, 2H), 7.21–7.09 (m, 3H), 6.97–6.87 (m, 3H), 6.75–6.71 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.84–3.73 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.06–2.94 (m, 3H), 1.81–1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 564 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 6 7

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



10

参考例 6 6 と同様の方法で表題の化合物 (36 mg) を合成した。

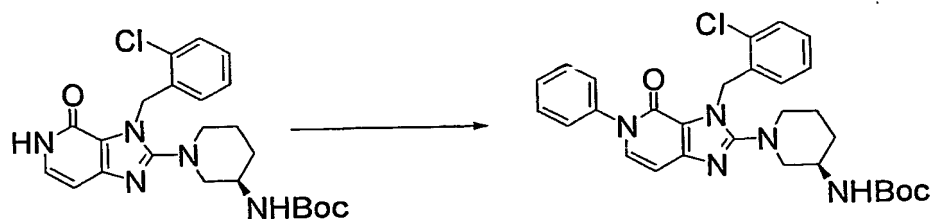
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49–7.32 (m, 2H), 7.20–7.02 (m, 6H), 6.77–6.73 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.85–3.70 (m, 1H), 3.45–3.36 (m, 1H), 3.07–2.92 (m, 3H), 1.80–1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

15

MS (ESI+) 552 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 6 8

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



20

参考例 6 6 と同様の方法で表題の化合物 (73 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.41 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 4H), 7.24–7.10 (m, 3H), 6.80–6.72 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.85–3.74 (m, 1H), 3.48–3.38 (m, 1H), 3.07–2.92 (m, 3H), 1.80–1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

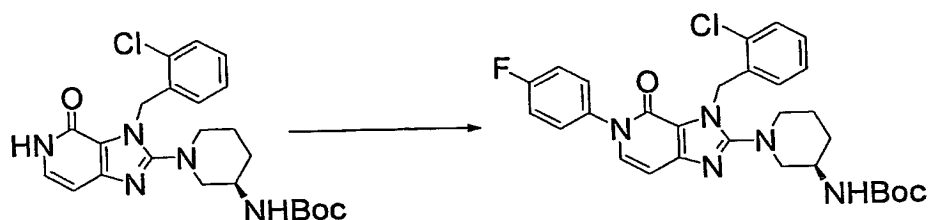
208

. 10-2.95 (m, 3H), 1.82-1.57 (m, 3H), 1.43(s, 9H), 0.91-0.73 (m, 1H).

MS (ESI+) 534 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 6 9

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-
5 4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート
ト



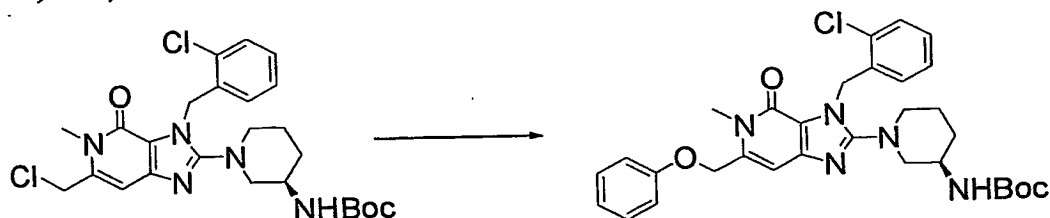
参考例 6 6 と同様の方法で表題の化合物 (58 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.33 (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 5H), 6.77-6.71
10 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.61 (d, J
= 17.0 Hz, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 3H), 1
.77-1.64 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.85-0.80 (m, 1H).

MS (ESI+) 552 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 7 0

15 tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-6-(フェノキシメ
チル)-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カル
バメート

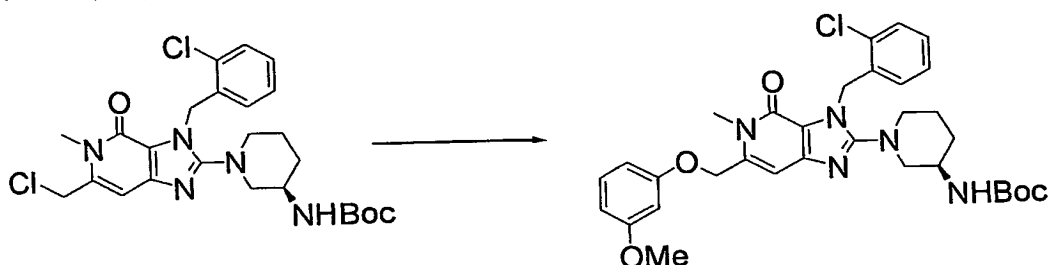


参考例 7 3 の化合物 (100 mg)、炭酸セシウム (163 mg)、フェノール (25 mL) の N,
20 N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を 25 °C で 16 時間攪拌した。反応後、反応混合
物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで表題の化合
物 (71 mg) を白色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 578 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 7 1

tert-ブチル ((3R)-1-(3-(2-クロロベンジル)-6-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)カルバメート



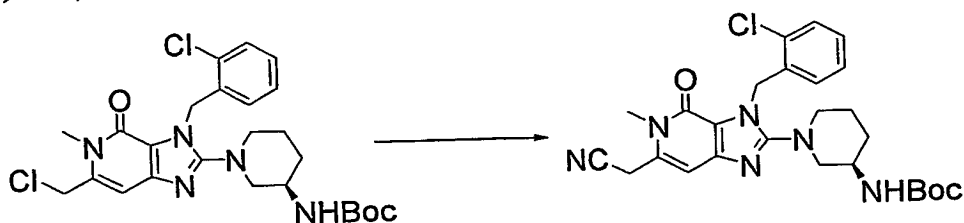
参考例 7 0 と同様の方法で、表題の化合物 (57 mg) を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.37 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.60-6.50 (m, 3H), 5.78 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 608 ($M^+ + 1$, 100%).

15 参考例 7 2

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-(シアノメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



20 参考例 7 3 の化合物 (200 mg)、シアニ化カリウム (27 mg)、ヨウ化カリウム (3 mg) をジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かし、25 $^{\circ}\text{C}$ で 24 時間攪拌した。反応後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)により精製することで表題の化合物(105 mg)を褐色のアモルファスとして得た。

MS (ESI+) 511 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 7 3

- 5 tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-(クロロメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

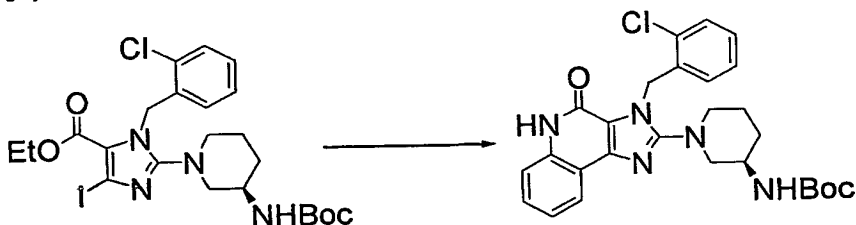


- 10 窒素雰囲気下、参考例 6 4 の化合物(501 mg)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)にN-クロロコハク酸イミド(339 mg)とトリフェニルホスフィン(656 mg)を加えて25 °Cで2時間攪拌した。反応後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)により精製することで表題の化合物(485 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 520 ($M^+ + 1$, 100%).

15 参考例 7 4

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



- 20 参考例 1 8 の化合物(100 mg)のエチレングリコールジメチルエーテル溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(20 mg)、2-アミノベンゼンボロン酸(23 mg)、炭酸ナトリウム(36 mg)の水(0.7 mL)溶液を加え、80°Cで攪拌した。6時間後、反応溶液を放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール(2 mL)に溶かし、ナトリウムエトキシド(1 mL)(21%エタノール溶液)を加え

211

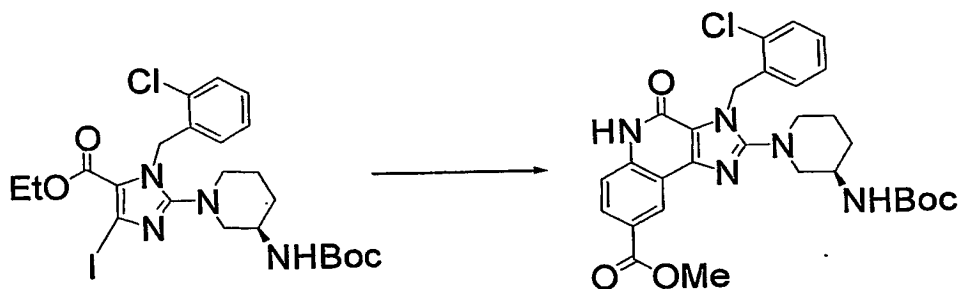
て80℃で撹拌した。1時間後、反応溶液を放冷し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(57 mg)を白色固体として得た。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24-8.22 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.31-7.10 (m, 4H), 6.78-6.70 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 1.80-1.48 (m, 4H), 1.47 (s, 9H) .

MS (ESI+) 508 ($\text{M}^+ + 1$, 100%) .

10 参考例 7 5

メチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボキシレート



- 15 エチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (665 mg) のエチレンジクロールジメチルエーテル溶液 (9.4 mL) に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (129 mg)、メチル 4-アミノ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (344 mg)、炭酸ナトリウム (240 mg) の水 (4.7 mL) 溶液を加え、80℃で撹拌した。18.5時間後、反応溶液を放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/2)により精製し、得られた化合物をエタノール(2 mL)に溶かし、ナトリウムエトキシド(1 mL) (21% エタノール溶液)を加えて80℃で撹拌した。1.5時間後、反応溶液を放冷し、水を加
- 20
- 25

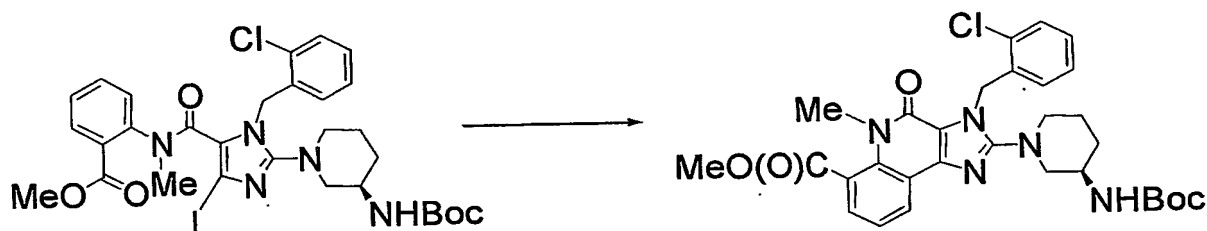
2 1 2

えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣を液体クロマトグラフィーにより精製することで表題の化合物(5.8 mg)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.14–7.03 (m, 3H), 6.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76–3.02 (m, 5H), 1.98–1.53 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).
MS (ESI+) 566 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 7 6

- 10 メチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-6-カルボキシレート



15

メチル 2-[[[2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル](メチル)アミノ]ベンゾエート (237 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、酢酸パラジウム (25 mg)、トリフェニルホスフィン (58 mg)、炭酸銀 (59 mg) を加えて、160°Cで攪拌した。1時間半後、反応溶液を放冷し、セライトろ過を行い、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製することで表題の化合物 (168 mg) を白色固体として得た。

- 25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (dd, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.5, 7.9$ Hz, 1H)

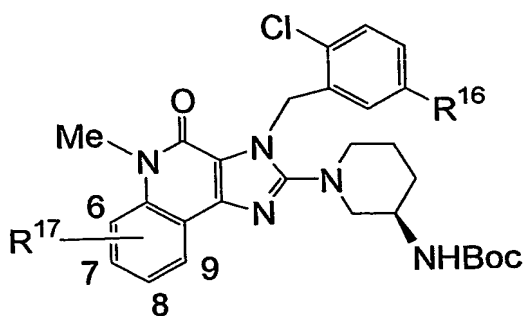
2 1 3

, 7.23-7.12 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 1.3, 7.4$ Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (brs, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 3.3, 13.0$ Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.10-3.09 (m, 2H), 1.83-1.51 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 580 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 7 6 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から参考例 7 7 ~ 9 1 の化合物を合成した。

2 1 4



参考例番号	R ¹⁶	R ¹⁷	原料参考例番号
参考例 7 7	H	7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 3 1
参考例 7 8	H	7-CO ₂ Me	参考例 1 3 3
参考例 7 9	H	8-CO ₂ Me	参考例 1 3 4
参考例 8 0	H	7,9-CO ₂ Me	参考例 1 3 5
参考例 8 1	H	6-MeO/7-CO ₂ Et	参考例 1 3 6
参考例 8 2	H	6,8-F/7-CO ₂ Et	参考例 1 3 7
参考例 8 3	F	8-CO ₂ Me	参考例 1 3 8
参考例 8 4	H	8-OCHF ₂	参考例 1 3 9
参考例 8 5	H	9-OMe/7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 4 1
参考例 8 6	F	7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 4 2
参考例 8 7	H	8-CH ₂ CO ₂ Et	参考例 1 4 3
参考例 8 8	F	7-MeO/8-CO ₂ Me	参考例 1 4 4
参考例 8 9	F	6-MeO/8-CO ₂ Me	参考例 1 4 5
参考例 9 0	F	8-F/7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 4 6
参考例 9 1	F	7,9-CO ₂ Me	参考例 1 3 2

参考例 7 7

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.1, 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.69 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.07-6.05 (m, 1H), 5.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 3.5, 13.0 Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 4H), 1.65 (s, 9H), 1.47 (s, 9H).

MS (ESI+) 622 (M⁺+1, 100%).

2 1 5

参考例 7 8

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 3.1, 12.6$ Hz, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 1.74-1.55 (4H, m), 1.47 (s, 9H), 1.83-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 580 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

10 参考例 7 9

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (brs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 3.1, 12.4$ Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 580 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 8 0

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 3H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 638 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

25 参考例 8 1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 7.9, 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 7.9, 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.78 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (dd,

2 1 6

J = 12.0 and 3.3 Hz, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 3.09–3.07 (m, 2H), 1.73 (brs, 2H), 1.56–1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 624 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8 2

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, J = 8.8 and 1.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.9, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 7.9, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.06 (brs, 1H), 5.75 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91–3.89 (m, 3H), 3.81 (brs, 1H), 3.43 (dd, J = 12.1 and 3.4 Hz, 1H),
10 , 3.25–3.21 (m, 1H), 3.08 (brs, 3H), 1.74 (brs, 2H), 1.53 (brs, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 630 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8 3

15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.72–5.56 (m, 2H), 5.33 (bs, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.16–3.09 (m, 3H), 1.81–1.75 (m, 2H), 1.66–1.64 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

MS (ESI+) 598 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8 4

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (m, 1H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.22–7.10 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.21–3.18 (m, 1H), 3.10–3.08 (m, 1H), 1.74–1.59 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

25 MS (ESI+) 588 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8 5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 7.9, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.9, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 16.5 Hz, 1H),
30 , 5.70 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.86

2 1 7

(brs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 12.1$ and 3.4 Hz, 1H), 3.31–3.27 (m, 1H), 3.19–3.09 (m, 2H), 1.75–1.70 (m, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.58–1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 652 ($M^+ + 1$, 100%).

5 参考例 8 6

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.13 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.01 (bs, 1H), 5.65–5.62 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.18–3.03 (m, 3H), 1.75–1.70 (m, 4H), 1.65 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)

10 MS (ESI+) 640 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8 7

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49–7.39 (m, 3H), 7.22–7.09 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 5.50–5.48 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.1, 14.3$ Hz, 2H), 3.82–3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.45–3.41 (m, 1H), 3.18–3.06 (m, 3H), 1.72–1.58 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 608 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8 8

MS (ESI+) 628 ($M^+ + 1$, 100%).

20 参考例 8 9

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 5.1$ and 8.8 Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 3.1$ and 8.3 Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 3.1$ and 8.8 Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 17.2$ and 38.3 Hz, 2H), 5.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.91–3.76 (m, 1H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.20–3.00 (m, 3H), 1.85–1.65 (m, 2H), 1.65–1.45 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 628 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 9 0

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01–7.93 (m, 2H), 7.41–7.35 (m, 1H), 6.96–6.89 (m, 1H), 6.47–6.38 (m, 1H), 5.70 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 17$ Hz,

30

218

1H), 3.88–3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.25–3.00 (m, 3H), 1.86–1.50 (m, 4H), 1.64 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

MS (ESI+) 658 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 9 1

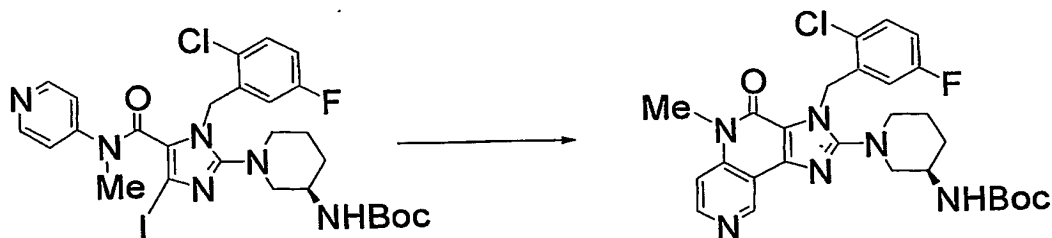
5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 5.0, 9.3$ Hz, 1H), 7.23–7.17 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.9, 9.3$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.67–3.63 (m, 1H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.24–3.17 (m, 1H), 3.03–2.99 (m, 1H), 2.83–2.77 (m, 1H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 2H).

MS (ESI+) 556 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 9 2

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]-1,6-ナフチリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カル

15 バメート



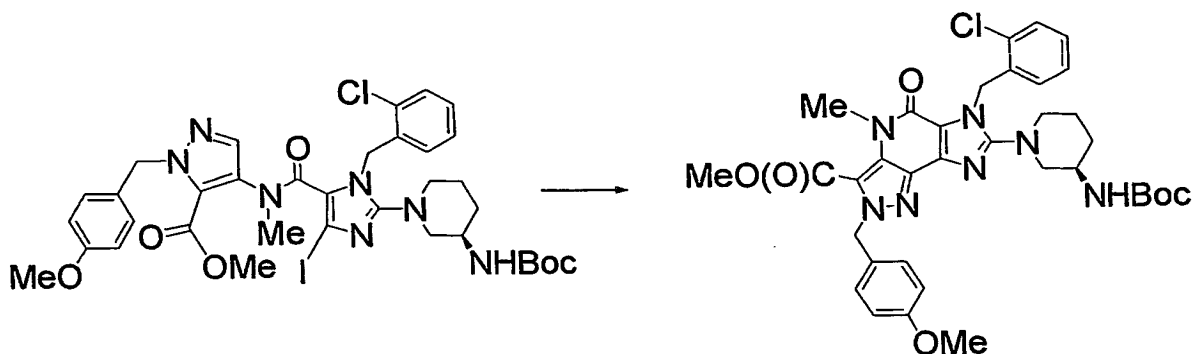
参考例 7 6 と同様の方法で、表題の化合物(15 mg)を合成した。

MS (ESI+) 541 ($M^+ + 1$, 100%).

20 参考例 9 3

メチル 7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-6-(2-クロロベンジル)-2-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルボキシレート

2 1 9



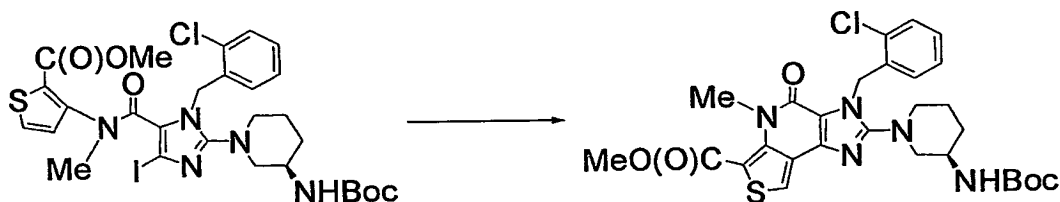
参考例 7 6 と同様の方法で、表題の化合物 (179 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.71 (brd, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (brs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 12.0$ and 3.3 Hz, 1H), 3.23–3.18 (m, 1H), 3.07 (brs, 2H), 1.74 (brs, 4H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 690 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 9 4

メチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-d]チエノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート



参考例 7 6 と同様の方法で、表題の化合物 (238 mg) を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.5$, 7.7 Hz, 1H), 7.23–7.11 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (brs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (dd, $J = 3.5$, 12.5 Hz, 1H), 3.12–3.03 (m, 3H), 1.74–1.59 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

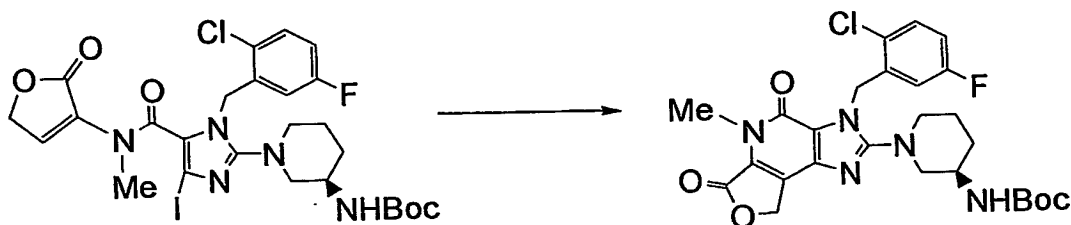
220

MS (ESI+) 586 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 9 5

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-3H-フロ[3,4-b]イミダゾ[4,5-d]ピリジン-3-イル]カルバメ

5 ート

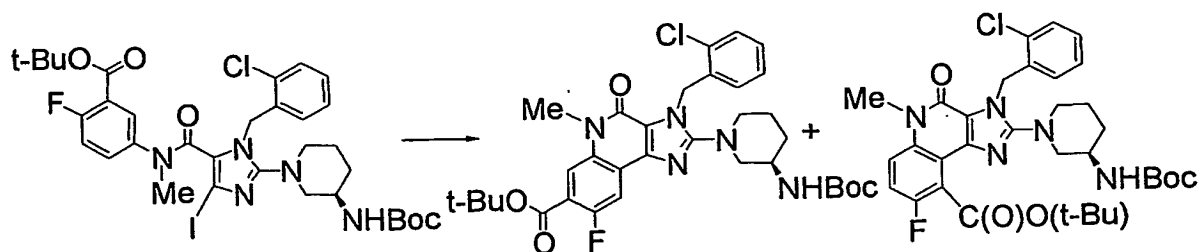


tert-ブチル [(3R)-1-[1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-5-{[メチル(2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)アミノ]カルボニル}-1H-イミダゾ-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート (722 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) に、酢酸パラジウム (76 mg)、トリフェニルホスフィン (1688 mg)、炭酸銀 (179 mg) を加え、160°Cで攪拌した。1時間半後、反応溶液を放冷し、セライトろ過を行い、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製することで表題の化合物を得た。

15 参考例 9 6

tert-ブチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート

tert-ブチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-9-カルボキシレート



2 2 1

tert-ブチル 5-[[2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-フルオロベンゾエート (112 mg) のジメチルスルソルホキシド溶液 (10 mL) に、酢酸パラジウム (10 mg)、トリフェニルホスフィン (23 mg)、炭酸ナトリウム (24 mg) を加え、100°C で 30 分間加熱撹拌した。固体をろ過で除き、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1) により精製することで表題の化合物をそれぞれ (57 mg)、(8 mg) を得た。

tert-ブチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.10 (brs, 1H), 5.77 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.81 (brs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (dd, $J = 12.1$ and 3.4 Hz, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.07 (brs, 3H), 1.74 (brs, 3H), 1.65 (s, 9H), 1.47 (s, 9H).

MS (ESI+) 640 ($M^+ + 1$, 100%).

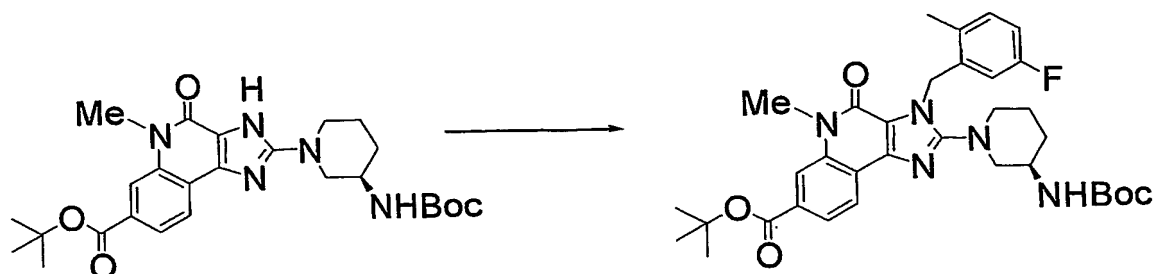
tert-ブチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-9-カルボキシレート: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.78 (brs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.38 (brs, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.99 (brs, 3H), 1.71 (s, 9H), 1.66-1.63 (m, 3H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 640 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 9 7

tert-ブチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(5-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート

2 2 2



tert-ブチル 2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート (177 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (6 mL) に、2-メチル-5-フルオロベンジルブロミド (108 mg) と炭酸カリウム (98 mg) を加えて、室温で7時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて、酢酸エチル (100 mL) で抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1) で精製することで、表題の化合物 (62 mg) を白色固体として得た。

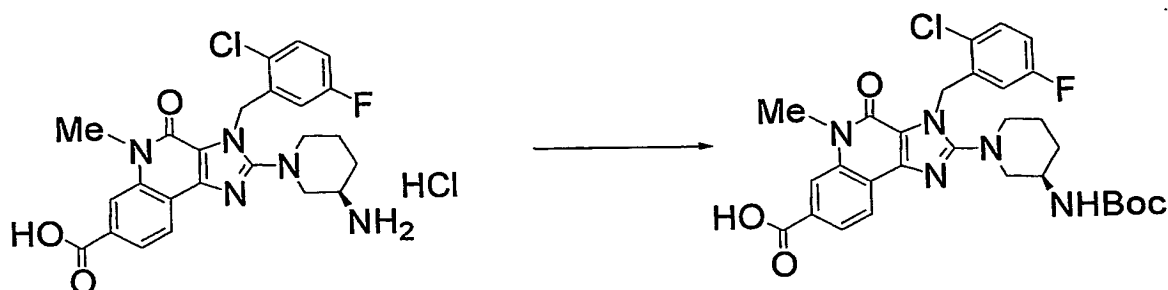
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 5.8, 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.25 (dd, $J = 2.4, 9.7\text{Hz}$, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.63 (d, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H), 5.48 (d, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 3.2, 12.7\text{Hz}$, 1H), 3.19-3.11 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.86-1.55 (m, 4H), 1.65 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

MS (ESI+) 620 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 9 8

2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸

2 2 3

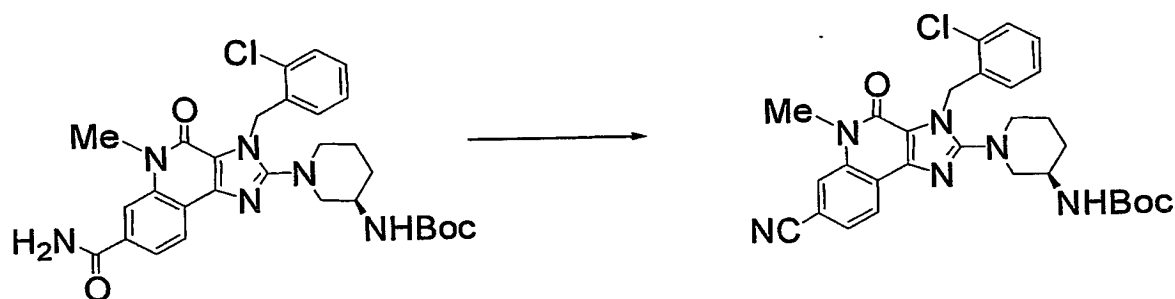


2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸 塩酸塩(830 mg)の1,4-ジオキサン(10 mL)及び飽和重曹水(10 mL)の混合溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート(420 mg)を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液に10% 硫酸水素カリウム水溶液を注いで液性をpH 2として酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して表題の化合物(620 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 584 ($M^+ + 1$, 100%) .

10 参考例 9 9

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カーバメート



- 15 tert-ブチル{(3R)-1-[7-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カーバメート (44.2 mg)のテトラヒドロフラン(1.1 mL)溶液に無水トリフルオロ酢酸(44 μ L)を滴下後、室温で2時間撹拌した。反応後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノール(1.1 mL)に溶かし、炭酸カリウム(33.9 mg)と水(20 μ L)
- 20 を加えて室温で撹拌した。12時間後、減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)で精製し、表題の化合物 (26.3

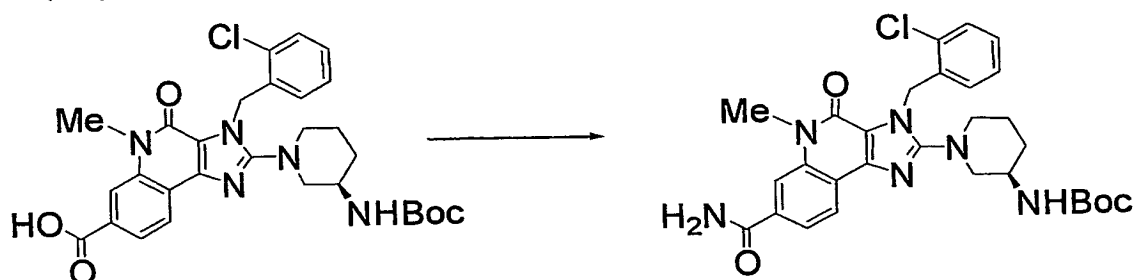
224

mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+) 547 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 100

tert-ブチル{(3R)-1-[7-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-
5 -メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-
3-イル}カーバメート

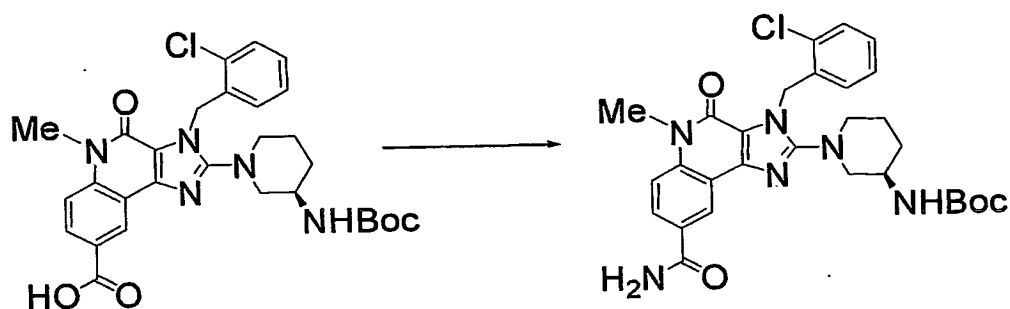


参考例51と同様の方法で、表題の化合物(71.8 mg)を合成した。

MS (ESI+) 565 ($M^+ + 1$, 100%).

10 参考例 101

tert-ブチル{(3R)-1-[8-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-
オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カ
ーバメート



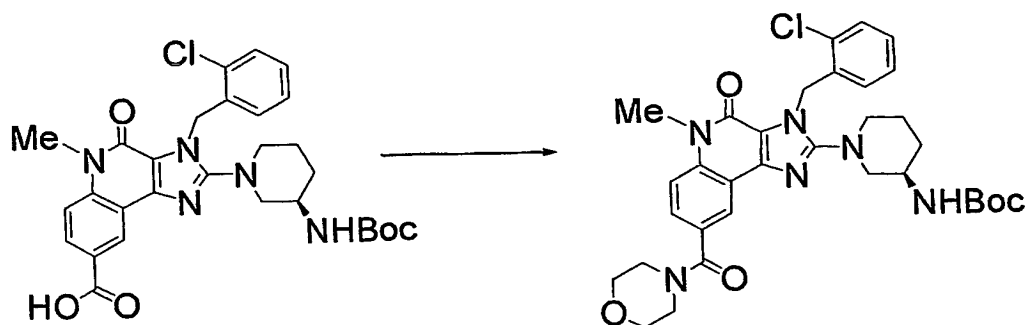
15 参考例51と同様の方法で、表題の化合物(13.5 mg)を合成した。

MS (ESI+) 565 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 102

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-8-(モルホリン-4-イルカル
ボニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-
20 3-イル}カーバメート

2 2 5

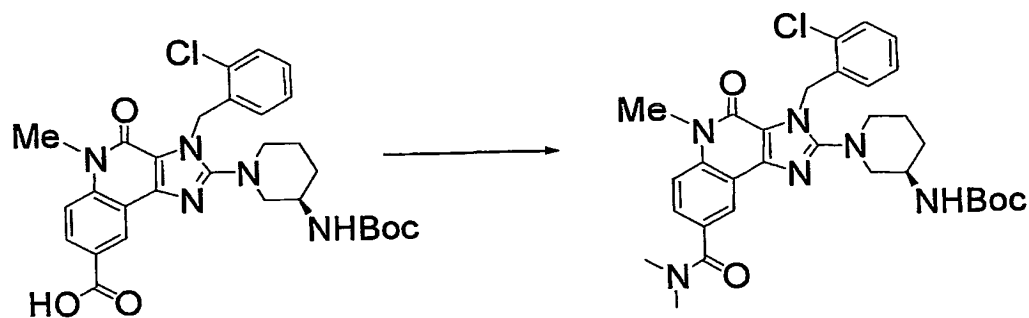


2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸 (81.3 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド(1.2 mL)に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(35 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(47 mg)、トリエチルアミン(100 μ L)、モルホリン (19 μ L)を加え、25 $^{\circ}$ Cで18時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物(61.6 mg)を白色固体して得た。

10 MS (ESI+) 635 ($M^{+}+1$, 100%).

参考例 103

tert-ブチル((3R)-1-{3-(2-クロロベンジル)-8-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル}ピペリジン-3-イル)カーバメート



15

2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸 (82.4 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド(1.2 mL)に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(40 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(48 mg)、トリエチルアミン(102 μ L)、ジメチルアミンの40%水

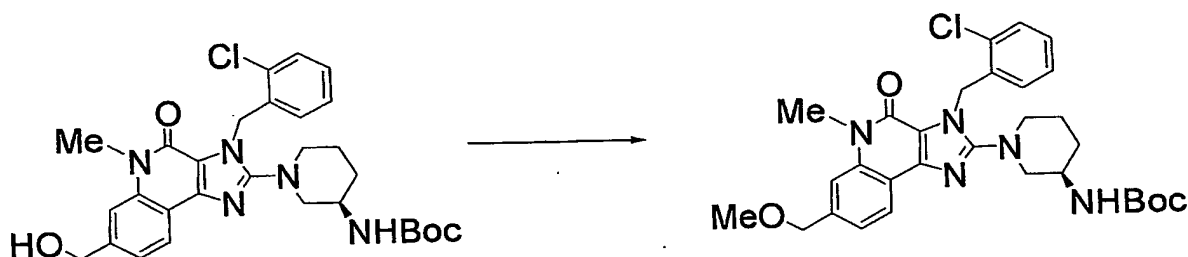
20

溶液 (17 μ L) を加え、25 $^{\circ}$ C で15時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製することで、表題の化合物 (80.0 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+) 593 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 104

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カーバメート



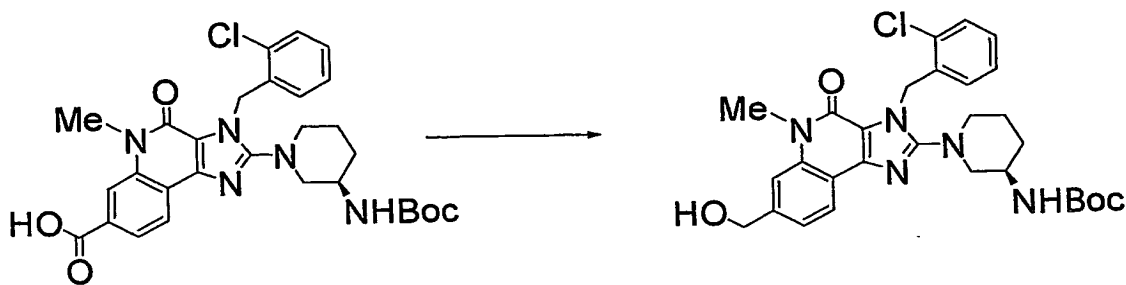
tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カーバメート (84.5 mg) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液に0 $^{\circ}$ C にて水素化ナトリウム (9 mg) を加え20分間攪拌した。ヨードメタン (14 μ L) を滴下後、室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、表題の化合物 (72 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.40 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.77 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

MS (ESI+) 566 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 0 5

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カーバメート



5

参考例 6 4 と同様の方法で、表題の化合物 (86.5 mg) を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.22–7.09 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.83 (brs, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.75–3.68 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.48–3.41 (m, 1H), 3.30–3.22 (m, 1H), 3.09–3.07 (m, 2H), 1.73–1.42 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

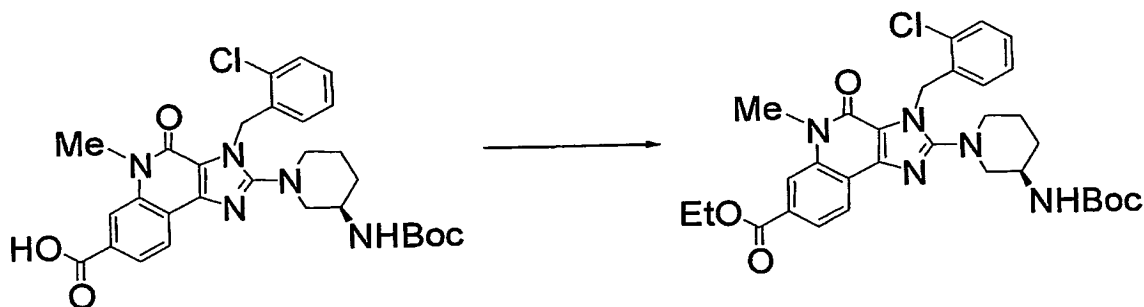
10

MS (ESI+) 552 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 1 0 6

エチル2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート

15



2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸 (125 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (67 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミ

20

2 2 8

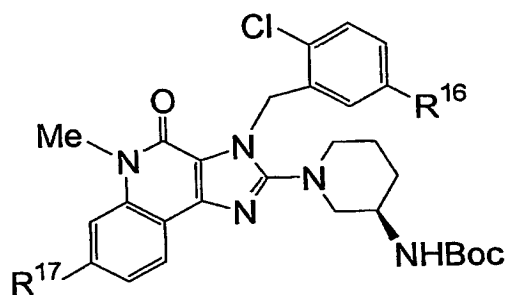
ド・塩酸塩(103 mg)、エタノール (0.5 mL) を加えて25 °Cで21時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)で精製し表題の化合物(117 mg)を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 7.1, 14.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 3.3, 12.7 Hz, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 1.74-1.66 (4H, m), 1.47 (s, 9H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 594 (M⁺+1, 100%).

参考例 106と同様の方法で、対応する各参考例化合物から参考例 107～113の化合物を合成した。

2 2 9



参考例番号	R ¹⁶	R ¹⁷	原料参考例番号
参考例 1 0 7	H		参考例 1 2 0
参考例 1 0 8	H	CO ₂ (i-Pr)	参考例 1 2 0
参考例 1 0 9	H	CO ₂ (i-Bu)	参考例 1 2 0
参考例 1 1 0	H		参考例 1 2 0
参考例 1 1 1	H	CO ₂ CH(Me)CH(Me) ₂	参考例 1 2 0
参考例 1 1 2	H		参考例 1 2 0
参考例 1 1 3	H	CO ₂ (CH ₂) ₃ OEt	参考例 1 2 0

参考例 1 0 7

MS (ESI+) 679 (M⁺+1, 100%).

参考例 1 0 8

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.27-7.12 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.06 (brs, 1H), 5.78 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 3.3, 12.8 Hz, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 1.77-1.49 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

MS (ESI+) 608 (M⁺+1, 100%).

参考例 1 0 9

- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.69 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.08 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 5.79 (d

2 3 0

, J = 16.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 3.3, 12.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 4.2, 12.6 Hz, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

5 MS (ESI+) 622 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 1 0

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 10 5.66 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.04-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 3.3, 11.5 Hz, 1H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.14-1.63 (m, 8H), 1.47 (s, 9H).

MS (ESI+) 650 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 1 1

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 6.69 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.79 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 3.3, 12.8 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.02-1.9 20 4 (m, 1H), 1.74 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.03 (dd, J = 3.1, 6.8 Hz, 6H).

MS (ESI+) 636 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 1 2

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 6.69 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 3.3, 12.8 Hz, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 1.74-1.42 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.37-1.24 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H), 30 0.49-0.39 (m, 2H).

231

MS (ESI+) 620 ($M^+ + 1$, 100%).

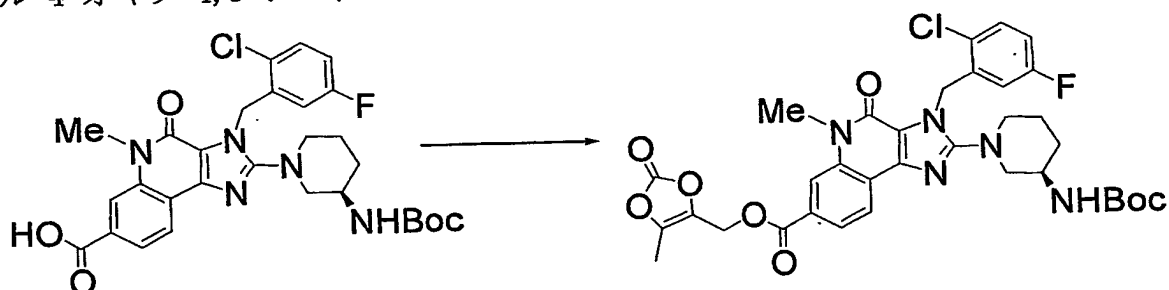
参考例 113

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 1H), 5.66 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28-1.19 (m, 5H).

MS (ESI+) 652 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 114

(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル2-[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート



2-[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸(100 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に炭酸カリウム(47 mg)、4-(ブロモメチル)-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン(43 mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製し、表題の化合物(54 mg)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 5.72-5.57 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 3H)

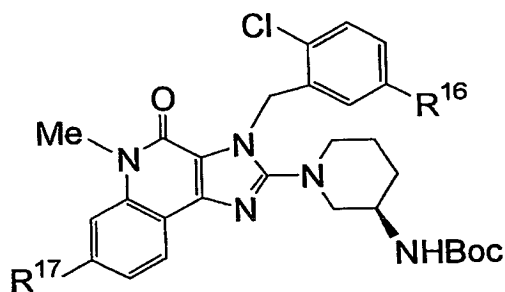
2 3 2

, 2.28 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)

MS (ESI+) 696 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 1 4 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から参考例 1 1 5 ~ 1 1 9 の化合物を合成した。

5



参考例番号	R ¹⁶	R ¹⁷	原料参考例番号
参考例 1 1 5	H	t-BuC(O)OCH ₂ O(O)C	参考例 1 2 0
参考例 1 1 6	F	EtOC(O)OCH(Me)O(O)C	参考例 9 8
参考例 1 1 7	F		参考例 9 8
参考例 1 1 8	F	Me ₂ N(CH ₂) ₂ O(O)C	参考例 9 8
参考例 1 1 9	F	-OC(O)OCH(Me)O(O)C	参考例 9 8

参考例 1 1 5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.81-5.63 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.24 (s, 9H)

MS (ESI+) 680 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 1 6

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.01 (bs, 1H), 5.73-5.58 (m, 2H), 4.26 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (m,

2 3 3

1H), 3.25-3.05 (m, 3H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (t, J = 7.16 Hz, 3H)

MS (ESI+) 700 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 1 7

5 MS (ESI+) 698.6 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 1 8

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.04 (bs, 1H), 5.73-5.59 (m, 2H), 4.51 (t, J = 5.84 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.78 (t, J = 5.84 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.86-1.77 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)

MS (ESI+) 655 ($M^+ + 1$, 100%).

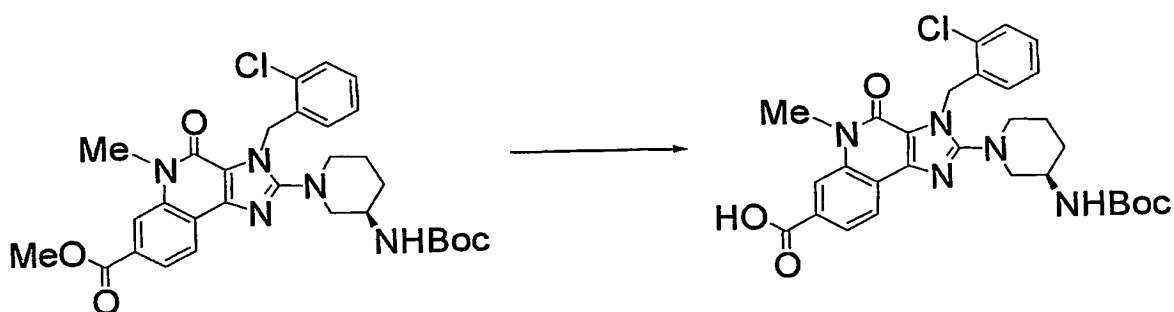
参考例 1 1 9

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.03 (bs, 1H), 5.69-5.63 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 3H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 4H), 1.70-1.68 (m, 3H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.41-1.26 (m, 4H)

MS (ESI+) 754 ($M^+ + 1$, 100%).

20 参考例 1 2 0

2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸



25 メチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-

2 3 4

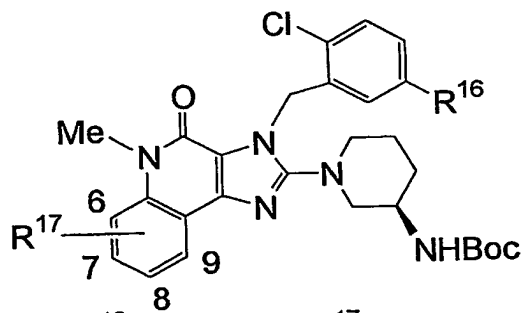
(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシラート (313 mg)、2N水酸化ナトリウム(4 mL)、エタノール(7 mL)の溶液を80 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後

5、減圧濃縮することで表題の化合物(247 mg)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.17 (brs, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.28-7.11 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 3.3, 12.6$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 5.5, 12.4$ Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

MS (ESI+) 566 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例120と同様の方法で、対応する各参考例化合物から参考例121~128の化合物を合成した。



参考例番号	R^{16}	R^{17}	原料参考例番号
参考例121	H	8-CO ₂ H	参考例79
参考例122	F	8-CO ₂ H	参考例83
参考例123	H	6-CO ₂ H	参考例76
参考例124	H	7,9-CO ₂ H	参考例80
参考例125	H	8-CH ₂ CO ₂ H	参考例87
参考例126	F	7-MeO/8-CO ₂ H	参考例88
参考例127	F	6-MeO/8-CO ₂ H	参考例89
15 参考例128	F	7,9-CO ₂ H	参考例91

参考例121

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (brs, 1H), 8.21 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.48-7

2 3 5

.42 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 3H), 1.92 (brs, 1H), 1.69-1.63 (m, 3H), 1.43 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 566 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 2 2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.80-5.64 (m, 2H), 4.91 (bs, 1H), 3.86 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)

MS (ESI+) 584 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 2 3

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.04 (m, 3H), 6.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.68 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 1.73-1.46 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

MS (ESI+) 566 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 2 4

20 MS (ESI+) 610 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 2 5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 580 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 2 6

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 5.0 and 8.6 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 2.9 and 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.6 and 9.3 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 17.9 and 21.6 Hz, 2H)

2 3 6

), 3.96 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.55-3.20 (m, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

MS (ESI+) 614 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 2 7

- 5 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.1$ and 8.8 Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 2.9$ and 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.9$ and 8.8 Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 17.6$ and 22.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55-3.20 (m, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.25 (s, 9H).

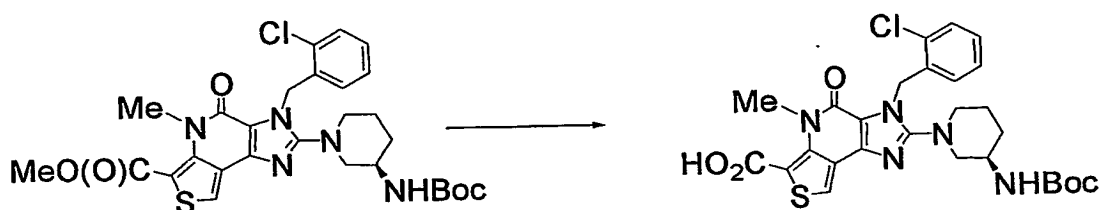
MS (ESI+) 614 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 2 8

MS (ESI+) 628 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 2 9

- 15 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-d]チエノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸



参考例 1 2 0 と同様の方法で、表題の化合物 (120 mg) を得た。

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 1.80-1.44 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 572 ($M^+ + 1$, 100%).

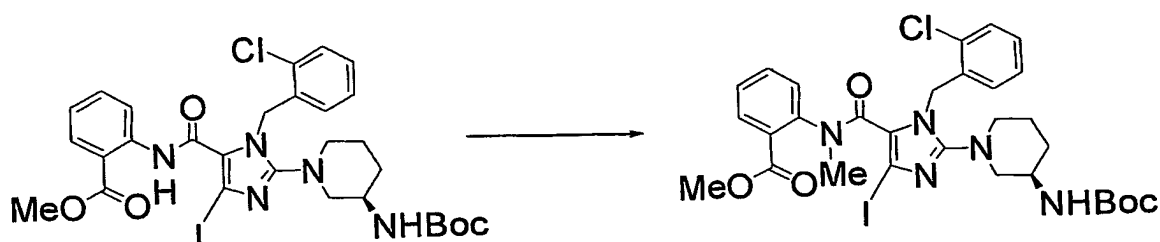
25

参考例 1 3 0

メチル2-[[[2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1

237

- (2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾル-5-イル]カルボニル} (メチル) アミノ
]ベンゾエート



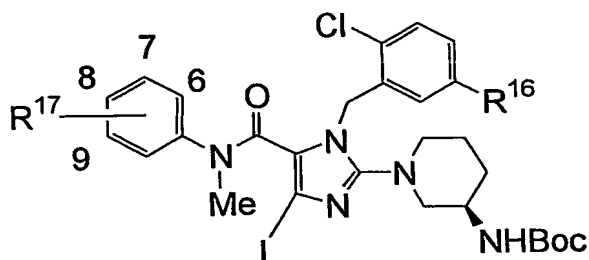
- 5 メチル 2-({[2-({(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル
}-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾル-5-イル]カルボニル}アミノ)ベン
ゾエート (425 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に炭酸カリウム (227
mg)、ヨウ化メチル (95 μ L) を加えて25°Cで86時間攪拌した。反応後、反応混合物に
飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫
10 酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3) で精製することで、表
題の化合物 (237 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+) 708 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 130 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から参考例 131 ~ 14

- 15 6 の化合物を合成した。

238



参考例番号	R ¹⁶	R ¹⁷	原料参考例番号
参考例 1 3 1	H	7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 5 3
参考例 1 3 2	F	7,9-CO ₂ Me	参考例 1 5 4
参考例 1 3 3	H	7-CO ₂ Me	参考例 1 5 5
参考例 1 3 4	H	8-CO ₂ Me	参考例 1 5 6
参考例 1 3 5	H	7,9-CO ₂ Me	参考例 1 5 7
参考例 1 3 6	H	6-MeO/7-CO ₂ Et	参考例 1 5 8
参考例 1 3 7	H	6,8-F/7-CO ₂ Et	参考例 1 5 9
参考例 1 3 8	F	8-CO ₂ Me	参考例 1 6 0
参考例 1 3 9	H	8-OCHF ₂	参考例 1 6 1
参考例 1 4 0	H	8-F/7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 6 2
参考例 1 4 1	H	9-OMe/7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 6 3
参考例 1 4 2	F	7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 6 8
参考例 1 4 3	H	8-CH ₂ CO ₂ Et	参考例 1 6 4
参考例 1 4 4	F	7-MeO/8-CO ₂ Me	参考例 1 6 5
参考例 1 4 5	F	6-MeO/8-CO ₂ Me	参考例 1 6 6
参考例 1 4 6	F	8-F/7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 6 7

参考例 1 3 1

MS (ESI+) 750 (M⁺+1, 100%).

参考例 1 3 2

5 MS (ESI+) 784 (M⁺+1, 100%).

参考例 1 3 3

MS (ESI+) 708 (M⁺+1, 100%).

参考例 1 3 4

MS (ESI+) 708 (M⁺+1, 100%).

10 参考例 1 3 5

2 3 9

MS (ESI+) 766 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 3 6

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (brs, 1H), 7.42–7.40 (m, 1H), 7.31–7.21 (m, 3H), 7.17–7.13 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 5.26 (brs, 2H), 5.02 (brs, 1H),
5 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (brs, 4H), 3.29 (brs, 4H), 2.90 (brs, 3H),
1.77 (brs, 2H), 1.51 (brs, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 752 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 3 7

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32–7.21 (m, 3H), 7.
10 14 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 5.22 (brs, 2H), 4.91 (brs, 1H), 4.40 (q, $J =$
7.1 Hz, 2H), 3.80 (brs, 1H), 3.32 (brs, 1H), 3.15 (brs, 3H), 2.99 (brs, 2
H), 2.88 (brs, 2H), 1.78 (brs, 2H), 1.69–1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38
(t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 758 ($M^+ + 1$, 100%).

15 参考例 1 3 8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90–7.84 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.03 (m, 1H),
6.95 (m, 1H), 6.70–6.68 (m, 2H), 5.20 (brs, 2H), 4.93 (brs, 1H), 3.90 (s,
3H), 3.79 (brs, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.83 (m, 2H
) , 1.81 (m, 1H), 1.65–1.62 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

20 MS (ESI+) 726 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 3 9

MS (ESI+) 716 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 4 0

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55–7.53 (m, 1H), 7.44–7.42 (m, 1H), 7.35–7.29
25 (m, 3H), 7.20 (brs, 1H), 6.97 (brs, 1H), 5.28 (brs, 1H), 5.07 (brs, 1H),
4.89 (brs, 1H), 3.81 (brs, 1H), 3.35–3.32 (m, 1H), 3.11 (brs, 3H), 3.01 (b
rs, 3H), 2.89 (brs, 1H), 1.80 (brs, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 768 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 4 1

30 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42–7.37 (m, 2H), 7.34–7.25 (m, 3H), 7.14 (brs

240

, 1H), 6.64 (brs, 1H), 5.20-4.81 (m, 3H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.28 (brs, 1H), 3.12 (brs, 3H), 2.96-2.78 (m, 3H), 1.77 (brs, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 780 ($M^+ + 1$, 100%).

5 参考例 1 4 2

MS (ESI+) 768 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 4 3

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J = 17.9\text{Hz}$, 1H), 5.66 (d, $J = 17.9\text{Hz}$, 1H), 5.50-5.48 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.1, 14.3\text{Hz}$, 2H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 3H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI+) 608 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 4 4

15 MS (ESI+) 756 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 4 5

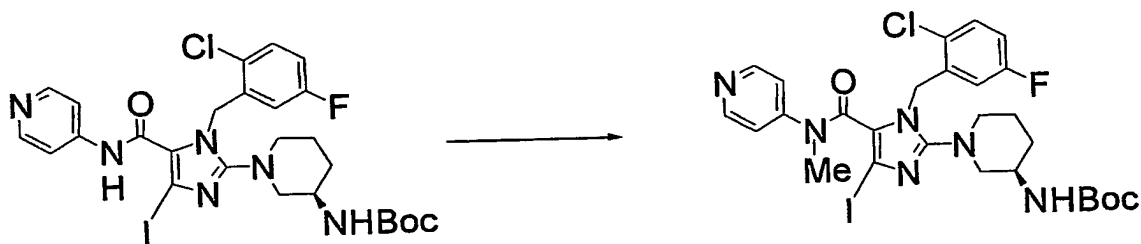
MS (ESI+) 756 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 4 6

MS (ESI+) 786 ($M^+ + 1$, 100%).

20 参考例 1 4 7

tert-ブチル[(3R)-1-(1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-5-{[メチル(ピリジン-4-イル)アミノ]カルボニル}-1H-イミダゾル-2-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート



25 参考例 1 6 9 の化合物 (250 mg)、炭酸カリウム (68 mg)、ヨウ化メチル (28 μL) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を 25°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に

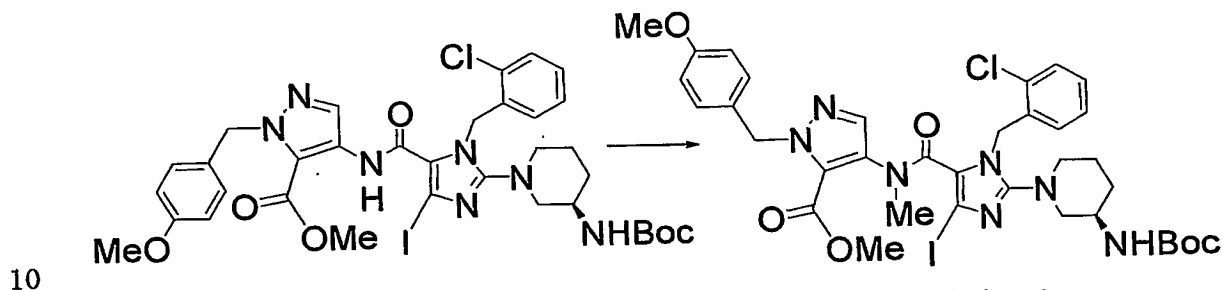
2 4 1

飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 2/1→1/2)を用いて精製し、表題の化合物(80 mg)を無色アモルファスとして得た。

5 MS (ESI+) 669 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 1 4 8

メチル 4-[[{2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート



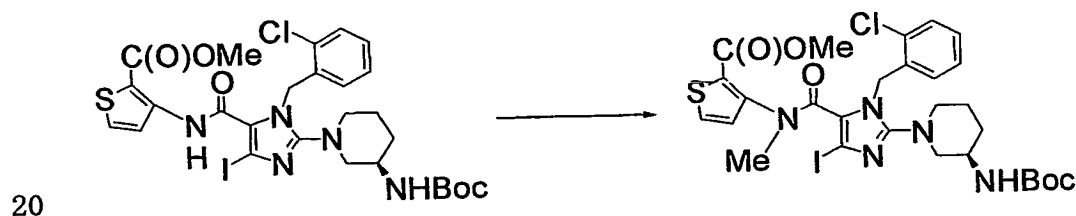
参考例 1 4 7 と同様の方法で、表題の化合物(265 mg)を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.12 (m, 6H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.81 (brs, 1H), 5.17 (bs, 4H), 4.82 (brs, 1H), 3.87-3.72 (m, 10H), 3.22-2.82 (m, 4H), 1.70-1.47 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

15 MS (ESI+) 818 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 1 4 9

メチル 3-[[{2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]チオフェン-2-カルボキシレート



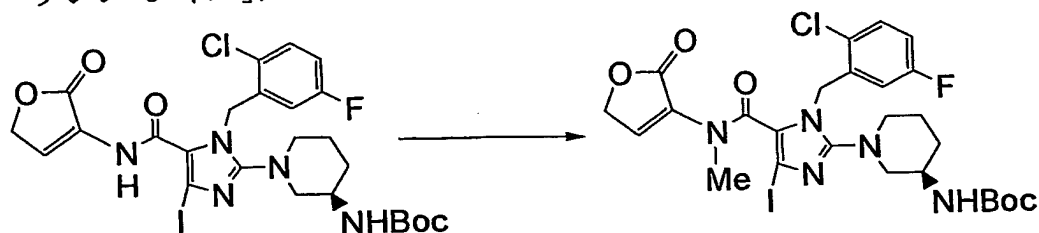
参考例 1 4 7 と同様の方法で、表題の化合物(526 mg)を合成した。

MS (ESI+) 714 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 5 0

2 4 2

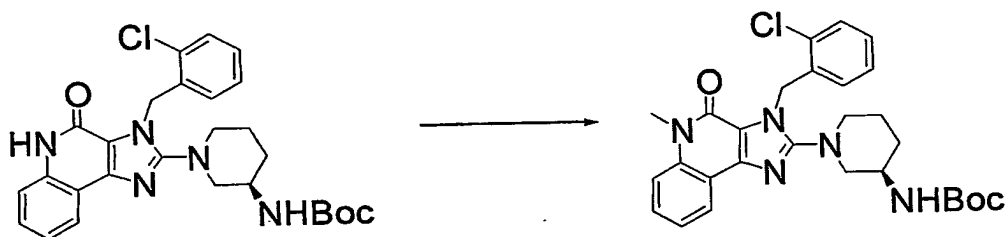
tert-ブチル [(3R)-1-[1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-5-{[メチル(2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)アミノ]カルボニル}-1H-イミダゾ-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート



- 5 tert-ブチル [(3R)-1-[1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-5-{[(2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)アミノ]カルボニル}-1H-イミダゾ-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート (750 mg)、炭酸カリウム (204 mg)、ヨウ化メチル (84 μ L) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を25°Cで3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 \rightarrow 1/2) を用いて精製し、表題の化合物を得た。
- 10

参考例 1 5 1

- tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート
- 15



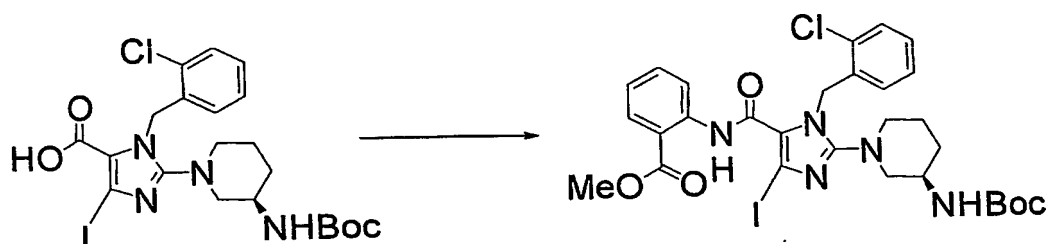
参考例 1 4 7 と同様の方法で、表題の化合物 (16.5 mg) を合成した。

MS (ESI+) 522 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 5 2

- 20 メチル2-({[2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾ-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート

2 4 3



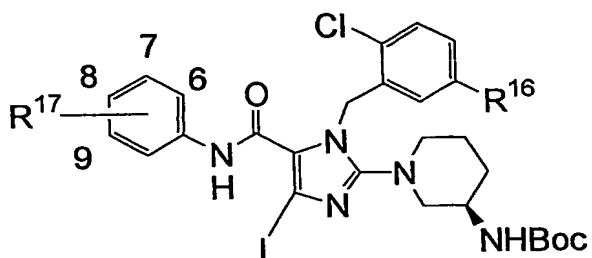
2-[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1-(2-クロロ
 ベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (1.04 g) のジクロロメタン (35 mL) 溶液に、0℃にてN, N-ジメチルホルムアミド (3滴)、オキサリルクロラ
 イド (0.31 mL) を加えた。25℃で4時間攪拌した後、減圧濃縮にて溶媒を留去した。
 トルエン (20 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.64 mL)、メチル アントラ
 ニレート (METHYL ANTHRANILATE) (0.36 mL) を加え、120℃で8時間攪拌した。溶
 液を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機
 相を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルク
 ロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1→1/1) を用いて精製し、表題の化合
 物 (425 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.26 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 1.1, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, 1.7, 7.6, 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.46 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (brs, 1H), 3.27 (dd, J = 3.3, 11.9 Hz, 1H), 2.90-2.86 (m, 3H), 1.71-1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 694 (M⁺+1, 100%).

参考例 1 5 2 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から参考例 1 5 3 ~ 1 6
 の化合物を合成した。

2 4 4



参考例番号	R ¹⁶	R ¹⁷	原料参考例番号
参考例 1 5 3	H	7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 7 3
参考例 1 5 4	F	7,9-CO ₂ Me	参考例 1 7 4
参考例 1 5 5	H	7-CO ₂ Me	参考例 1 7 3
参考例 1 5 6	H	8-CO ₂ Me	参考例 1 7 3
参考例 1 5 7	H	7,9-CO ₂ Me	参考例 1 7 3
参考例 1 5 8	H	6-MeO/7-CO ₂ Et	参考例 1 7 3
参考例 1 5 9	H	6,8-F/7-CO ₂ Et	参考例 1 7 3
参考例 1 6 0	F	8-CO ₂ Me	参考例 1 7 4
参考例 1 6 1	H	8-OCHF ₂	参考例 1 7 3
参考例 1 6 2	H	8-F/7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 7 3
参考例 1 6 3	H	9-OMe/7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 7 3
参考例 1 6 4	H	8-CH ₂ CO ₂ Et	参考例 1 7 3
参考例 1 6 5	F	7-MeO/8-CO ₂ Me	参考例 1 7 4
参考例 1 6 6	F	6-MeO/8-CO ₂ Me	参考例 1 7 4
参考例 1 6 7	F	8-F/7-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 7 4
参考例 1 6 8	F	8-CO ₂ (t-Bu)	参考例 1 7 4

参考例 1 5 3

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (brs, 1H), 7.92–7.88 (m, 2H), 7.75–7.71 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.22–7.13 (m, 2H), 6.82–6.79 (m, 1H), 5.58 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.77 (brs, 1H), 3.30 (dd, J = 3.3, 12.1 Hz, 1H), 2.90–2.84 (m, 3H), 1.80–1.59 (m, 4H), 1.59 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 736 (M⁺+1, 100%).

10 参考例 1 5 4

2 4 5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46-8.37 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 5.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.52 (dd, 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.49 (d, 16.3 Hz, 1H), 4.87 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.76 (brs, 1H), 3.31 (dd, $J = 2.9, 11.7$ Hz, 1H), 2.94-2.81 (m, 3H), 1.83-1.64 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 770 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 1 5 5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (brs, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.58 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (brs, 1H), 3.30 (dd, $J = 3.3, 12.1$ Hz, 1H), 2.93-2.84 (m, 3H), 1.83-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 694 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 1 5 6

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (brs, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.58 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (brs, 1H), 3.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 694 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 1 5 7

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.27 (brs, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.76 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 3.5, 12.2$ Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 3H), 1.79-1.56 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 752 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 1 5 8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (brs, 1H), 8.46 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.6$ and 2.1 Hz, 1H),

2 4 6

7.21-7.14 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 7.9$ and 7.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.6$ and 2.1 Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (brs, 1H), 3.30 (dd, $J = 12.0$ and 3.3 Hz, 1H), 2.94-2.87 (m, 3H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
 MS (ESI+) 738 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 5 9

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (brs, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77 (brs, 1H), 3.31 (dd, $J = 12.1$ and 3.4 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
 MS (ESI+) 744 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 6 0

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.53-5.46 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.99-2.81 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).
 MS (ESI+) 712 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 6 1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (brs, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.45 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.91-4.90 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 3.5$, 12.2 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 3H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 702 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 6 2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (brs, 1H), 7.88-7.72 (m, 2H), 7.37-7.34 (m

2 4 7

, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.56 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.92 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (brs, 1H), 3.30 (dd, J = 12.1 and 3.4, 1H), 2.95-2.84 (m, 3H), 1.93-1.70 (m, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

5 MS (ESI+) ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 6 3

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 10 4.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (brs, 1H), 3.30 (dd, J = 12.1 and 3.4 Hz, 1H), 2.92-2.84 (m, 3H), 1.76-1.68 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 766 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 6 4

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 4H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.58 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 7.1, 14.3 Hz, 2H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.29 (dd, J = 3.3, 11.9 Hz, 1H), 2.92-2.86 (m, 3H), 1.74-1.58 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

20 MS (ESI+) 722 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 6 5

MS (ESI+) 742 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 6 6

MS (ESI+) 742 ($M^+ + 1$, 100%).

25 参考例 1 6 7

MS (ESI+) 772 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 6 8

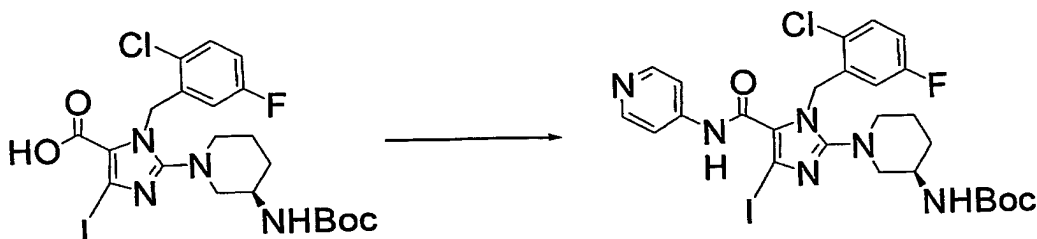
MS (ESI+) 754 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 6 9

30 tert-ブチル((3R)-1-{1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-5-[(ピリジン-

248

4-イルアミノ)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート

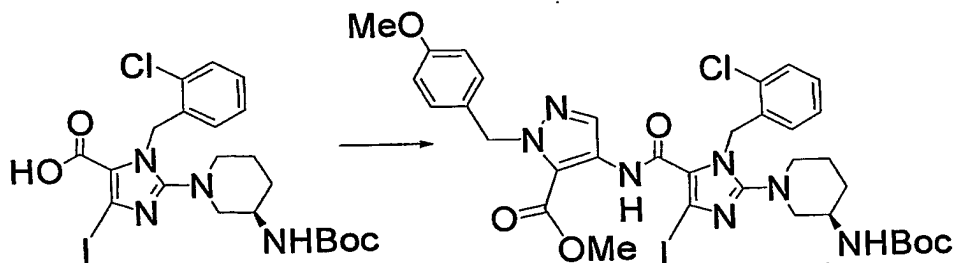


参考例 152 と同様の方法で、表題の化合物 (250 mg) を合成した。

5 MS (ESI+) 655 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 170

メチル 4-({[2-{{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート



10

参考例 152 と同様の方法で、表題の化合物 (421 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.9$ and 1.3 Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (brs, 1H), 3.23 (dd, $J = 12.0$ and 3.3 Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 3H), 1.73-1.53 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

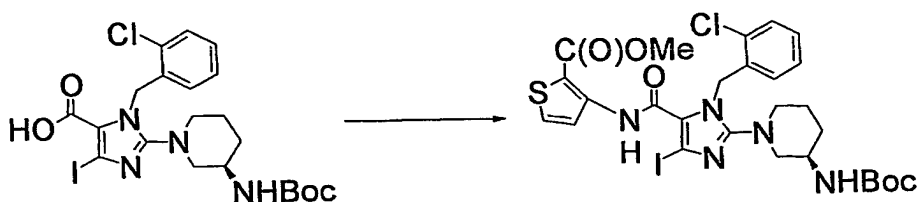
15

MS (ESI+) 804 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 171

20 メチル 3-({[2-{{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)チオフェン-2-カルボキシレート

2 4 9



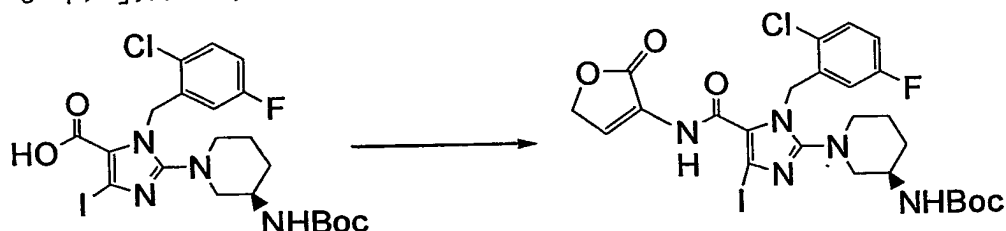
参考例 1 5 2 と同様の方法で、表題の化合物 (770 mg) を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.61 (brs, 1H), 8.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.36–7.33 (m, 1H), 7.20–7.12 (m, 2H), 6.77–6.73 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.92–4.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (brs, 1H), 3.28 (dd, $J = 3.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.90–2.79 (m, 3H), 1.71–1.52 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 700 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 1 7 2

10 tert-ブチル [(3R)-1-[1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-5-{[(2-オキシノ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)アミノ]カルボニル}-1H-イミダゾ-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート



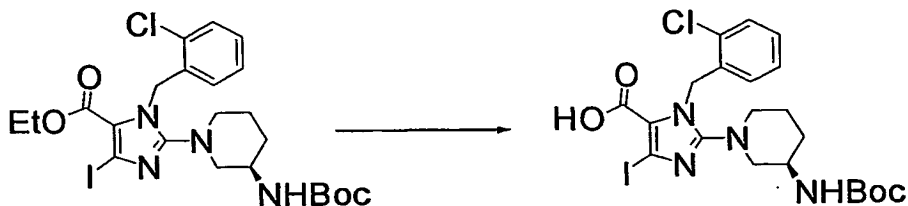
2-[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (0.52 g) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、0°CにてN, N-ジメチルホルムアミド (3滴)、オキサリルクロライド (0.15 mL) を加えた。25°Cで4時間攪拌した後、減圧濃縮にて溶媒を留去した。トルエン (10 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL)、3-アミノフラン-2(5H)オン (0.3 mL) を加え、120°Cで8時間攪拌した。溶液を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1→1/1) を用いて精製し、表題の化合物を得た。

参考例 1 7 3

2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1-(2-クロロ-

250

ンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

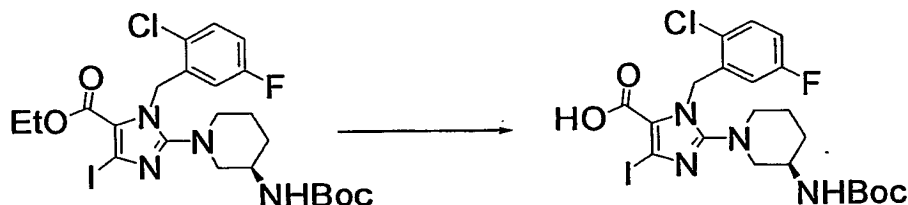


エチル 2-[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (7.0 g)、1 N 水酸化ナトリウム (20 mL)、エタノール (50 mL) の溶液を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物 (6.5 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 561 ($M^+ + 1$, 100%) .

10 参考例 174

2-[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボン酸



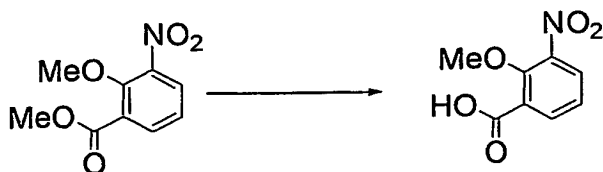
参考例 173 と同様の方法で表題の化合物 (30.3 g) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.45-4.34 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.91-2.77 (m, 4H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.40 (s, 9H)

MS (ESI+) 579 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 175

20 2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸



メチル 2-メトキシ-3-ニトロベンゾエート (9.83 g) のテトラヒドロフランおよび

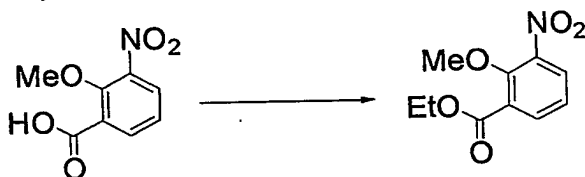
251

メタノールの混合溶液(1:1, 400 mL)に3N水酸化ナトリウム水溶液(155 mL)を加え、48時間攪拌した。有機溶媒を減圧下除去し、残渣に水(400 mL)を加え溶液とした。本溶液に36%塩酸を加え、酸性(pH = 1)とし、酢酸エチル(3 x 200 mL)にて抽出し、有機層を合せて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物(8.01 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.9$ and 7.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).
MS (ESI $^+$) 198 ($\text{M}^+ + 1$, 18%), 180 (100%).

参考例 176

10 エチル 2-メトキシ-3-ニトロベンゾエート



2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸(8.01 g)のエタノール溶液(500 mL)を含む反応容器を氷-水バスにて冷却し、チオニルクロライド(6.10 g)を滴下した。滴下終了後、反応溶液を加熱還流下、8時間攪拌した。反応溶液を冷却し、減圧濃縮し、残渣を酢酸

15 エチル(500 mL)に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 x 100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮することにより、表題の化合物(7.75 g)を黄色オイルとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.9$ and 7.9 Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

20 MS (ESI $^+$) 226 ($\text{M}^+ + 1$, 14%), 180 (100%).

参考例 177

エチル 3-アミノ-2-メトキシベンゾエート



25 エチル 2-メトキシ-3-ニトロベンゾエート(7.75 g)のテトラヒドロフランおよび

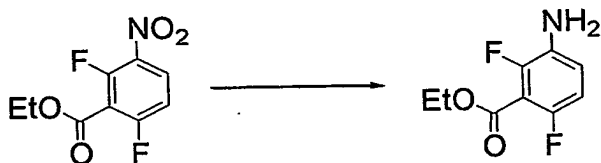
メタノールの混合溶液(1:1, 400 mL)に10% パラジウム活性炭担体 (50%含水物、1.4 g)を加え、水素雰囲気下、4時間攪拌した。反応溶液をろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~3/1) により精製し、表題の化合物 (6.69 g) を淡黄色オイルとして得た。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 7.9$ and 7.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI^+) 196 ($\text{M}^+ + 1$, 7%), 150 (100%).

参考例 178

- 10 エチル 3-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート



エチル 2,6-ジフルオロ-3-ニトロベンゾエート (1.0 g) のエタノール溶液 (50 mL) に塩化スズ二水和物 ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (5.32 g)を加え、混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液を冷却後、溶媒を除去し、黄色オイルを得た。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウムにて、溶液を塩基性にし、酢酸エチル (4 x 50 mL) にて抽出し、有機層を合せて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により精製し、表題の化合物 (819.7 mg) を淡黄色オイルとして得た。

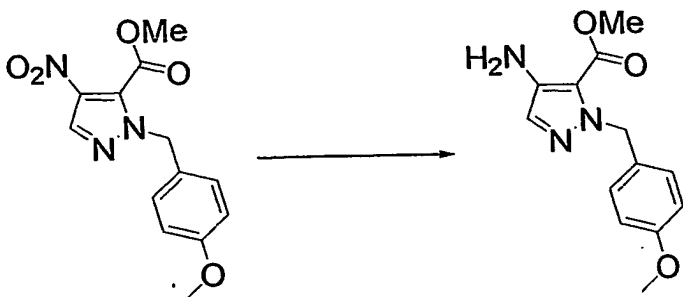
- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.85-6.74 (m, 2H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.68 (brs, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI^+) 202 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 179

メチル 4-アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

2 5 3



メチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (6.54 g) のテトラヒドロフランおよびメタノールの混合溶液 (1:3, 400 mL) に 10% パラジウム活性炭担体 (50% 含水物、2.31 g) を加え、水素雰囲気下、4 時間攪拌した。

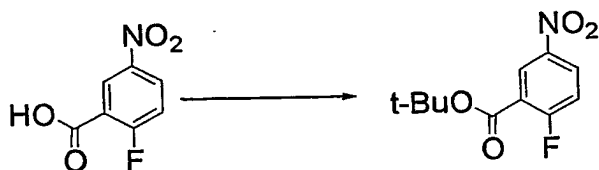
5 反応溶液をろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製し、表題の化合物 (5.11g) を淡黄色オイルとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (brs, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

10 MS (ESI $^+$) 262 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 180

tert-ブチル 2-フルオロ-5-ニトロベンゾエート



2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 (4.04 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 懸濁液に N,N-ジメチルアミノピリジン (801 mg) および tert-ブチルジカーボネート (9.54 g) を加え、11 時間攪拌した。さらに、tert-ブタノール (60 mL) を加え、24 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 mL) に懸濁させ、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) により精製し、表題の化合物 (4.652 g) を淡黄色オイルとして得た。

15

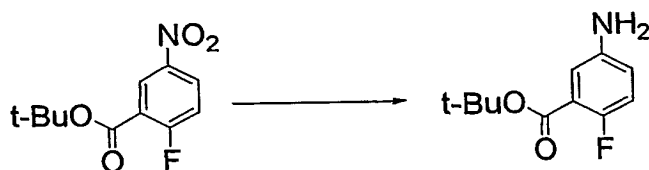
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77-8.75 (m, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).

254

参考例 181

tert-ブチル 5-アミノ-2-フルオロベンゾエート



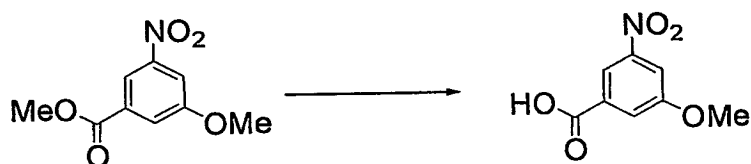
tert-ブチル 2-フルオロ-5-ニトロベンゾエート (500 mg) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に 10% パラジウム活性炭担体 (50% 含水物、58 mg) を加え、水素雰囲気下、6 時間攪拌した。反応溶液をろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物 (447.2 mg) を黄色オイルとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14–7.11 (m, 1H), 6.92–6.88 (m, 1H), 6.78–6.74 (m, 1H), 3.62 (brs, 2H), 1.53 (s, 9H).

MS (ESI $^+$) 212 ($\text{M}^+ + 1$, 67%), 156 (100%).

参考例 182

3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸



メチル 3-メトキシ-5-ニトロベンゾエート (9.60 g) のテトラヒドロフランおよびメタノールの混合溶液 (1:1, 400 mL) に 4N 水酸化ナトリウム水溶液 (56.9 mL) を加え、48 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下除去し、残渣に水 (150 mL) を加え溶液とした。本溶液に 36% 塩酸を加え、酸性とし、酢酸エチル (4 x 100 mL) にて抽出し、有機層を合せて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物 (8.96 g) を得た。

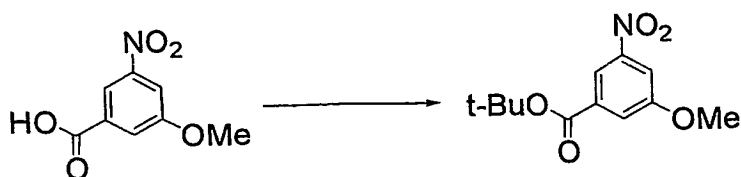
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (dd, $J = 2.5$ and 1.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.5$ and 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.5$ and 1.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

MS (ESI $^+$) 198 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 183

tert-ブチル 3-メトキシ-5-ニトロベンゾエート

2 5 5



3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸(8.96 g)のテトラヒドロフラン(200 mL)溶液にN,N-ジメチルアミノピリジン(1.66 g)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(19.86 g)を加え、24時間攪拌した。さらに、tert-ブタノール(200 mL)を加え、24時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル(500 mL)に懸濁させ、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 50/1)により精製し、表題の化合物(10.68 g)を淡黄色オイルとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (dd, $J = 2.5$ and 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 2.5$ and 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 2.5$ and 1.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

MS (ESI $^+$) 198 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 100%).

参考例 184

tert-ブチル 3-アミノ-5-メトキシベンゾエート



tert-ブチル 3-メトキシ-5-ニトロベンゾエート(10.68 g)のテトラヒドロフラン(500 mL)溶液に10% パラジウム活性炭担体(50%含水物、2.0g)を加え、水素雰囲気下、6時間攪拌した。反応溶液をろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 10/1~1/1)により精製し、表題の化合物(9.7 g)を黄色オイルとして得た。

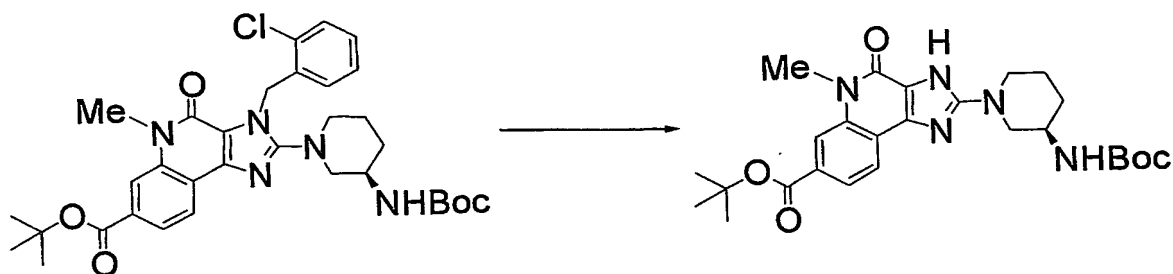
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94-6.92 (m, 2H), 6.38 (dd, $J = 2.5$ and 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 5H), 1.57 (s, 9H).

MS (ESI $^+$) 224 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 185

tert-ブチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレー

ト



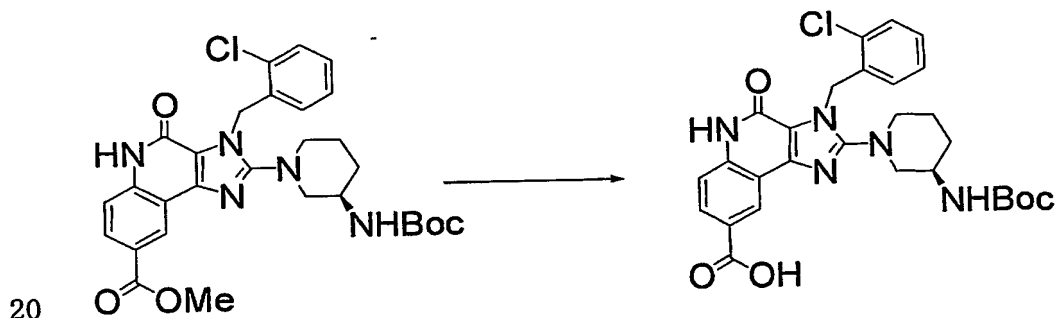
tert-ブチル 2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-カルボキシレート (2.52 g) のメタノール溶液 (100 mL) に、ギ酸アンモニウム (2.55 g) と 10% パラジウム-炭素 (2.50 g) を加えて、窒素気流下、70°C で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後パラジウム-炭素をろ過して除き、減圧留去し、飽和重曹水を加えて、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=100/1~25/1) で精製することで、表題の化合物 (1.63 g) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.95 (bs, 1H), 8.24 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 5H), 1.92-1.52 (m, 4H), 1.65 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 498 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 1 8 6

2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸



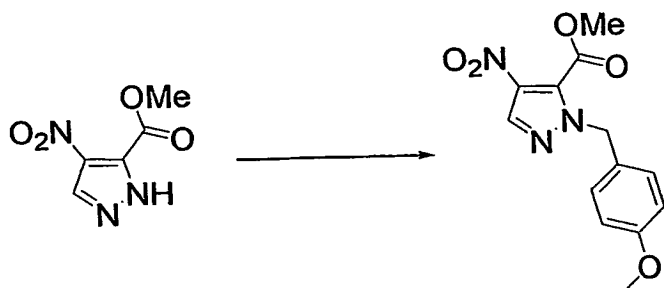
参考例 1 2 0 と同様の方法で、表題の化合物 (5.0 mg) を合成した。

2 5 7

MS (ESI+) 552 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 8 7

メチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

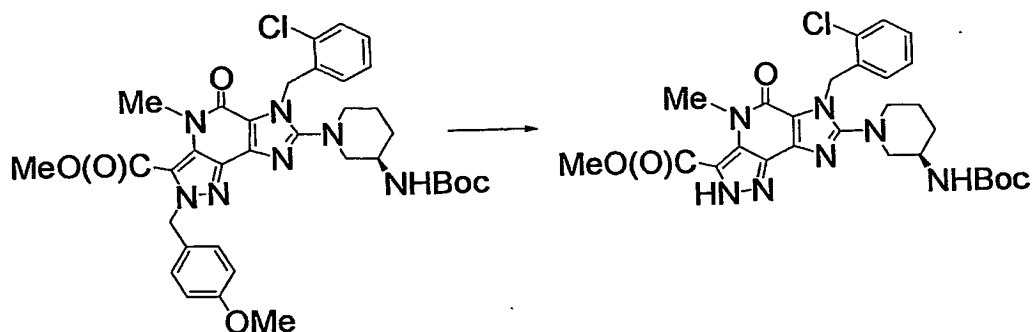


- 5 メチル 4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (5.00 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (60 mL) に、4-メトキシベンジルクロリド (5.04 g) と炭酸カリウム (4.45 g) を加えて、60℃で12時間加熱撹拌した。反応終了後室温に戻し、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1) で精製
- 10 することで、表題の化合物 (6.54 g) を得た。

MS (ESI+) 292 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 1 8 8

- メチル 7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-6-(2-クロロベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2, 4, 5, 6,-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピラ
- 15 ゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-カルボキシレート



- メチル 7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-6-(2-クロロベンジル)-2-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2, 4, 5, 6,-テトラヒ
- 20 ドロイミダゾ[4, 5-d]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-カルボキシレート (139 mg) のアニ

ソール(1 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(17 mL) 及び濃硫酸(0.5 mL)を加えて室温で5日間放置した。反応溶媒を減圧留去し、テトラヒドロフラン(50 mL)で希釈した後、飽和重曹水を加えて液性をpH10にした。この混合溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート(88 mg)を加え、室温で5時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去

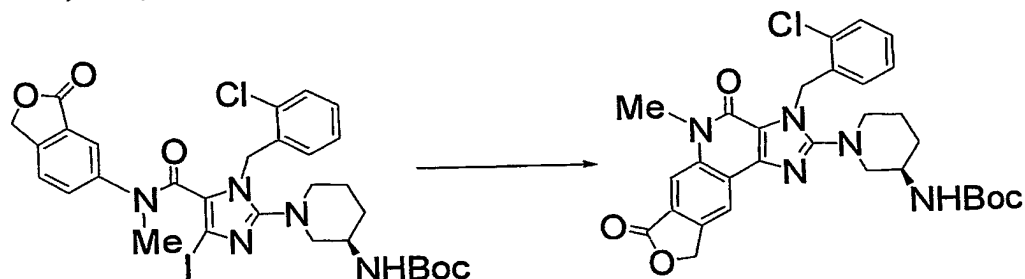
5 した後、酢酸エチル(30 mL)で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン=1/1～1/0)で精製することで、表題の化合物(94 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (dd, J = 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 7.9, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.9, 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (brs, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI⁺) 570 (M⁺ + 1, 100%).

15 参考例189

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4,7-ジオキソ-4,5,7,9-テトラヒドロ-3H-フロ[3,4-g]イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カーバメート



20 参考例76と同様の方法で、表題の化合物(3.7 mg)を合成した。

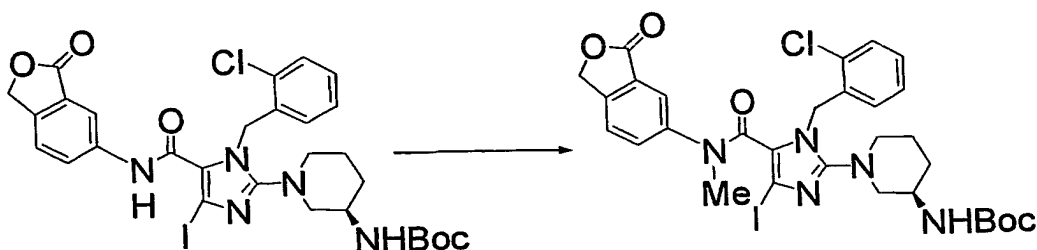
MS (ESI⁺) 596 (M⁺+1, 100%).

参考例190

tert-ブチル[(3R)-1-(1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-5-{[メチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アミノ]カルボニル}-1H-イミダゾール-2-イル)

25 ピペリジン-3-イル]カーバメート

259

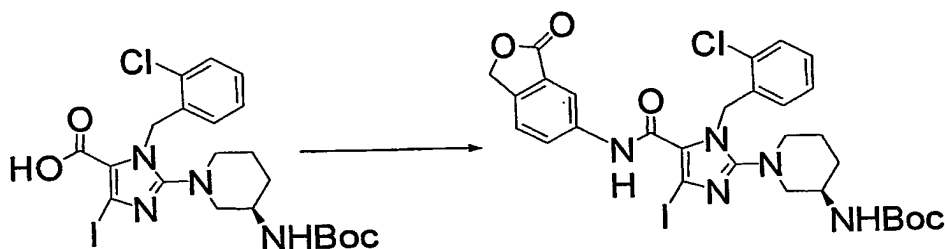


参考例 130 と同様の方法で、表題の化合物 (25 mg) を合成した。

MS (ESI+) 724 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 191

- 5 tert-ブチル [(3R)-1-(1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-5-[(3-オキシ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アミノ]カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル]カーバメート



参考例 152 と同様の方法で、表題の化合物 (64 mg) を合成した。

- 10 MS (ESI+) 710 ($M^+ + 1$, 100%) .

試験例

In vitro DPP-IV 阻害作用測定試験 (1)

- 15 DPP-IV酵素を含むウシ血漿をアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH = 7.9) にて希釈し、50 μ Lをマイクロアッセイプレートに添加する。化合物溶液1 μ Lを添加、混合し、室温にてインキュベートした。基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) をアッセイバッファーにて0.2mMに希釈し50 μ Lを添加、攪拌し、室温にてインキュベーションした後、25%酢酸水溶液100 μ Lを添加して反応を停止させた。蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。基質溶液添加前にあらかじめ25%酢酸水溶液を添加して反応を停止させたバックグラウンドウェルと化合物
- 20

260

を添加しないコントロールウェルの蛍光強度の差を100%とし、化合物添加ウェルの蛍光強度を内挿し、化合物添加時の残存酵素活性を相対値として算出した。複数濃度の化合物添加時の相対残存酵素活性値から、酵素活性を50%阻害する化合物濃度を IC_{50} 値として算出した。

- 5 実施例化合物を、本試験に供した。その結果を表1に示す。

表1

化合物	IC_{50} (nM)
実施例2の化合物	11.0
実施例4の化合物	68.0
実施例7の化合物	1.4
実施例11の化合物	44.0
実施例13の化合物	5.0
実施例30の化合物	203.0
実施例38の化合物	112.0

10 In vitro DPP-IV 阻害作用測定試験 (2)

DPP-IV酵素を含むヒト血清をアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9) にて希釈して実験に使用した (final 10倍希釈)。種々の濃度の被験化合物溶液を添加し、室温にてインキュベートした後、基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度100 μ Mになるように添加し

- 15 室温にて反応させた。酢酸を終濃度12.5%となるように添加して反応を停止させ、蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。複数濃度の被験化合物添加時の酵素阻害活性より、50%阻害する化合物濃度を IC_{50} 値として算出した。

実施例化合物を、本試験に供した。その結果を表2に示す。

2 6 1

表 2

化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例 4 6 の化合物	418.0
実施例 4 7 の化合物	51.0
実施例 4 8 の化合物	45.0
実施例 4 9 の化合物	271.0
実施例 5 0 の化合物	21.0
実施例 5 1 の化合物	12.0
実施例 5 2 の化合物	72.0
実施例 5 3 の化合物	16.0
実施例 5 4 の化合物	3.6
実施例 5 5 の化合物	6.6
実施例 5 6 の化合物	4.6
実施例 5 7 の化合物	103.0
実施例 5 8 の化合物	2.4
実施例 5 9 の化合物	47.0
実施例 6 0 の化合物	38.0
実施例 6 1 の化合物	11.0
実施例 6 5 の化合物	3.5
実施例 6 6 の化合物	5.4
実施例 6 7 の化合物	5.8
実施例 6 8 の化合物	130.0
実施例 7 1 の化合物	2.3
実施例 7 2 の化合物	4.0
実施例 7 3 の化合物	60.0
実施例 7 4 の化合物	12.0
実施例 7 5 の化合物	12.0
実施例 7 6 の化合物	13.0
実施例 7 7 の化合物	13.0
実施例 7 8 の化合物	17.0
実施例 7 9 の化合物	17.0
実施例 8 0 の化合物	24.0
実施例 8 1 の化合物	94.0
実施例 8 7 の化合物	6.6
実施例 8 8 の化合物	0.9
実施例 8 9 の化合物	14.0
実施例 9 0 の化合物	11.0
実施例 9 2 の化合物	7.0
実施例 9 4 の化合物	42.0
実施例 9 5 の化合物	98.0
実施例 9 7 の化合物	14.0
実施例 9 8 の化合物	1.2
実施例 9 9 の化合物	1.5
実施例 1 0 0 の化合物	0.5
実施例 1 0 2 の化合物	12.0

産業上の利用可能性

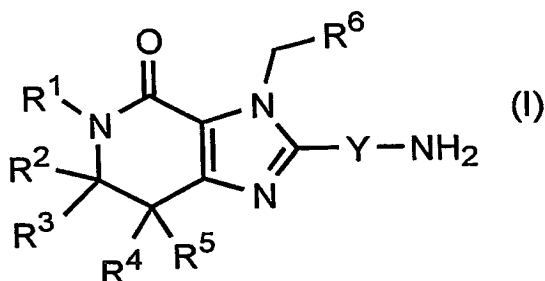
本発明によってDPP-IV阻害活性を有し、安全性、毒性等で改善された化合物を提供することができる。

- 5 本発明化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

263

請求の範囲

1. 式 (I)



5 [式中、 R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

R^2 および R^3 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ (

20 式中、 R^{18} は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、またはアルコキシ基を表し、 R^{19} は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよ

25

いアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルケニルオキシ基、2-インダニルオキシ基、5-インダニルオキシ基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。) で表される基を表すか、または R^2 および R^3 は、一緒になって環上にオキシ基を形成してもよい;

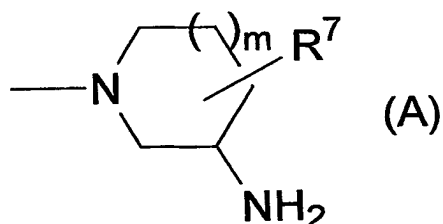
R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、またはアルコシカルボニルメチル基を表し;

R^3 および R^5 は、一緒になって環上に二重結合を形成してもよく;

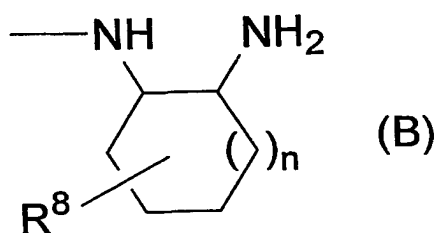
R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を形成していてもよい;

R^6 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し;

$-Y-NH_2$ は、下記式 (A) で表される基、または下記式 (B) で表される基を表す。



(式中、 m は0、1、または2を表し、 R^7 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^7 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、



(式中、 n は0、1、または2を表し、 R^8 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^8 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

10 2. $-Y-NH_2$ が式 (A) で表される基であり、 m が1もしくは2であるか、または、 $-Y-NH_2$ が式 (B) で表される基であり、 n が1もしくは2である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

15 3. R^2 および R^3 が一緒になって環上にオキシ基を形成する、請求項1または2に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

4. R^3 および R^5 が一緒になって環上に二重結合を形成する、請求項1または2に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20 5. R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5または6員の芳香族複素環を形成する、請求項1または2に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

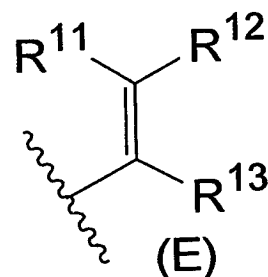
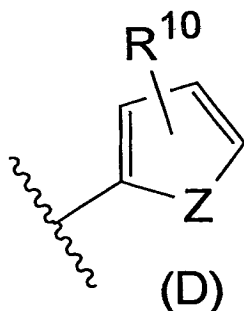
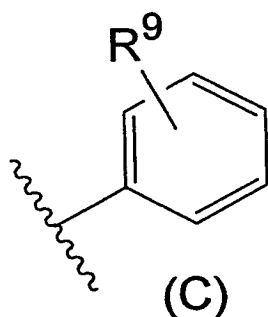
25 6. R^2 が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換さ

れてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、請求項1記載と同義である。）で表される基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

7. R^4 が水素原子、メチル、エチル、またはアルコキシカルボニルメチル基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

8. R^2 が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、請求項1記載と同義である。）で表される基であり； R^4 が水素原子、メチル、エチルまたはアルコキシカルボニルメチル基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

9. R^6 が下記式 (C)、(D) または (E) のいずれかの基である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。



(式中、Zは、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{14})-$ を表し、

R^9 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または2つの R^9 が一緒になって $C_1 \sim 3$ アルキレンジオキシ基を表し、

10 R^{10} は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

R^{11} はメチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

R^{12} は水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

15 R^{13} は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

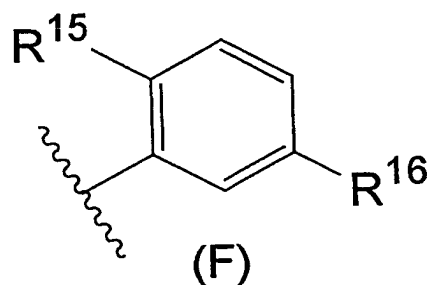
pは0、1または2を表し、

R^{14} は水素原子またはアルキル基を表す。)

10. R^6 が式(C)もしくは式(E)である、請求項9記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20 11. R^6 が式(C)であり、 R^9 が、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim 3$ アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、ハロアルキルカルボニル基、またはシクロアルキルカルボニル基である、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

25 12. R^6 が下記式(F)である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。



(式中、 R^{15} は、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、 R^{16} は水素原子またはフッ素原子を表す。)

- 5 13. R^1 が水素原子、または炭素原子数1から3の置換されてもよいアルキル基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、または
- 10 それらの薬学上許容される塩。

14. R^1 が式： $-R^a-R^b-R^c$ で表される基である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩（ここで、

R^a はアルキレン鎖を、

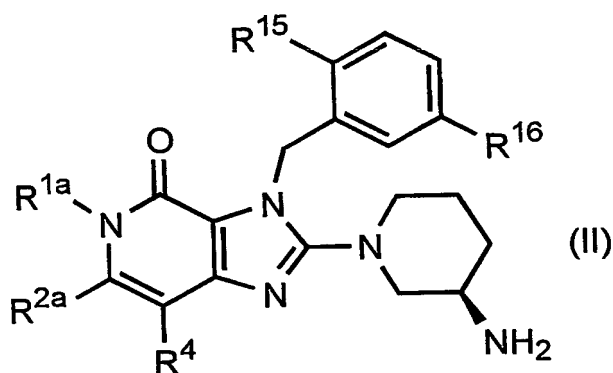
- 15 R^b は単結合またはカルボニル基を、

R^c は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、または置換されてもよいヘテロアリールオキシ基を表す。))。

- 15 15. R^1 が水素原子、メチル、またはエチルである、請求項1～12のいずれ
- 20 か一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

16. 式 (II)

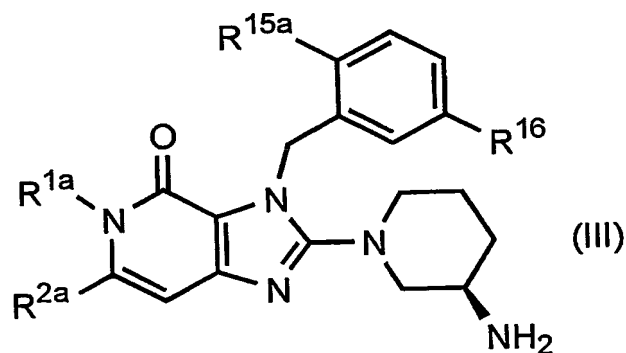
269



(式中、 R^4 は請求項 1 記載と同義であり、 R^{15} および R^{16} は、それぞれ請求項 1 2 記載と同義であり、 R^{1a} は、水素原子、メチル、または式： $-R^a-R^b-R^c$ (式中、 R^a 、 R^b および R^c は、それぞれ請求項 1 4 記載と同義である。

- 5) を表し、 R^{2a} は、シアノ基、カルボキシ基、オキサゾリル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ (式中、 R^{18} および R^{19} は、請求項 1 記載と同義である。) で表される基を表す。) で表される、請求項 1 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- 10

17. 式 (III)



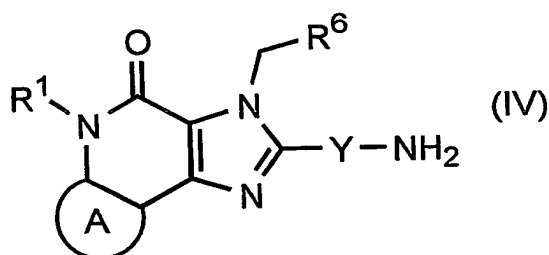
- 15 (式中、 R^{16} は請求項 1 2 記載と同義であり、 R^{1a} および R^{2a} は請求項 1 6 記載と同義であり、 R^{15a} は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシを表す。) で表される、請求項 1 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

270

18. R^{1a} が水素原子である、請求項17に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

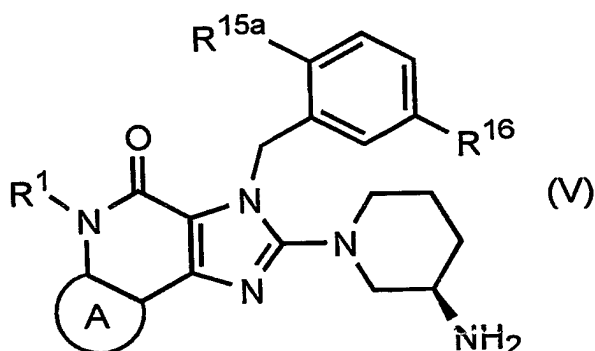
19. R^{2a} がカルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、請求項1記載と同義である。）で表される基である、請求項17もしくは18に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20. 式 (IV)



（式中、 R^1 、 R^6 および Y は請求項1記載と同義であり、環 A は、置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を表す。）で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

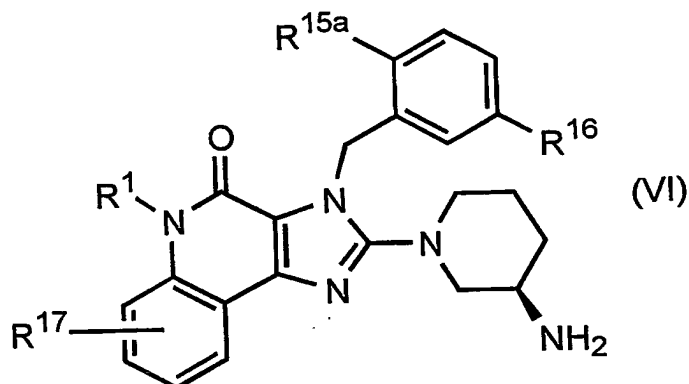
21. 式 (V)



（式中、 R^1 は請求項1記載と同義であり、 R^{16} は請求項12記載と同義であり、 R^{15a} は請求項17記載と同義であり、 A は請求項20記載と同義である。）で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

22. R^1 が水素原子またはメチルである、請求項21に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

23. 式 (VI)



(式中、 R^1 は請求項 1 記載と同義であり、 R^{16} は請求項 12 記載と同義であり、 R^{15a} は請求項 17 記載と同義であり、 R^{17} は、存在しないか、1 から 4 つ存在し、各々独立して、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアラールキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ (式中、 R^{18} および R^{19} は、請求項 1 記載と同義である。) で表される基を表す。) で表される、請求項 1 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

24. R^1 が水素原子、メチル、または式： $-Ra-Rb-Rc$ (式中、 Ra 、 Rb および Rc は、請求項 14 記載と同義である。) である、請求項 23 に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

25. R^1 がメチルである、請求項 23 に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

26. R^{17} が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、カルボキシ基、アセチル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ハロゲン原子また

272

は水酸基で置換されてもよいアルコキシアルキル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、請求項1記載と同義である。）で表される基である、請求項25に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

27. R^{17} が、フッ素原子、シアノ基、カルボキシ基、ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシメチル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、または式： $-C(O)OCH(R^{18})OC(O)R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、請求項1記載と同義である。）で表される基である、請求項25に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

28. 請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

29. 請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。

30. ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。

31. 糖尿病治療剤の製造のための、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。

32. 治療を必要とする患者に、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/017828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/4545, 31/5377, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/4545, 31/5377, A61P3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/111051 A1 (Boehringer Ingelheim International GmbH.), 23 December, 2004 (23.12.04), & DE 10327439 A1	1-31
P, X	WO 2004/50658 A1 (Boehringer Ingelheim Pharma G.m.b.H. & Co. K.-G.), 17 June, 2004 (17.06.04), & US 2005/20574 A1	1-31
P, X	WO 2004/28524 A1 (Eisai Co., Ltd.), 08 April, 2004 (08.04.04), (Family: none)	1-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 February, 2005 (04.02.05)

Date of mailing of the international search report
08 March, 2005 (08.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017828

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2003/104229 A1 (Eisai Co., Ltd.), 08 December, 2003 (08.12.03), & US 2004/116328 A1	1-31
A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), & US 2003/105077 A1	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017828

Box No. II**Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 32

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention of a therapeutic method for diabetes as set forth in claim 32 pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III**Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D471/04, A61K31/4545; 31/5377, A61P3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D471/04, A61K31/4545, 31/5377, A61P3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E	WO 2004/111051 A1 (Boehringer Ingelheim International GmbH) 2004. 12. 23 & DE 10327439 A1	1-31
PX	WO 2004/50658 A1 (Boehringer Ingelheim Pharma G.m.b.H. & Co. K.-G.) 2004. 06. 17 & US 2005/20574 A1	1-31
PX	WO 2004/28524 A1 (エーザイ株式会社) 2004. 04. 08 (ファミリーなし)	1-31
PX	WO 2003/104229 A1 (エーザイ株式会社) 2003. 12. 08 & US 2004/116328 A1	1-31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 02. 2005

国際調査報告の発送日

08. 3. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 P

8 2 1 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003.01.16 & US 2003/105077 A1	1-31

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 32 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲32に記載の糖尿病の治療方法に係る発明は、ヒトの身体の治療による処置方法であることから、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。